



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2011

Unterstützung für Knochen, Muskeln und Herz

Bischoff-Ferrari, H A

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-60195>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Bischoff-Ferrari, H A (2011). Unterstützung für Knochen, Muskeln und Herz. Diagnostik im Dialog, (33):2-4.



Diagnostik im Dialog

der Roche Diagnostics Deutschland GmbH

Editorial

Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser,

„Fit for the future – Help healing the world“, so lautete das Motto der IFCC-WorldLab & EuroMedLab in Berlin, dem weltweit größten Kongress der Labormedizin. Ein beachtlich emotionales Motto und ein äußerst ehrgeiziger Anspruch! Kann die moderne Labormedizin das überhaupt leisten – helfen, die Welt zu heilen?

Wir bei Roche Diagnostics arbeiten tagtäglich daran und investieren in moderne Diagnostik. Zwei Dinge stehen bei unserer Forschung und Entwicklung im Mittelpunkt: die Effizienz der System- und Prozesslösungen sowie der medizinische Nutzen, den innovative Marker schaffen.

Effizienz ist eine Basis für Wirtschaftlichkeit. Deshalb sind effiziente Prozesse vor allem im Routinelabor eine wesentliche Voraussetzung, um für die Zukunft gut gerüstet zu sein. Roche hat im März 2011 – nach vielen Jahren enger Kooperation – die PVT Probenverteiltechnik GmbH übernommen. Deren Produktportfolio, vollautomatische Systeme für die Prä- und Postanalytik, sind die ideale Ergänzung unserer vollautomatischen Analysesysteme. Die Übernahme ermöglicht uns, die einzelnen Komponenten besser und einfacher aufeinander abzustimmen. Solch integrierte Gesamtlösungen werden den Erfolg unserer Kunden unterstützen.

Es gibt bereits heute viele Beispiele, wie In-vitro-Diagnostika medizinischen Mehrwert generieren. Ganz aktuell ist der PCR-basierte Test zur EHEC-Identifizierung, den Roche mit einem Kooperationspartner in kurzer Zeit für alle LightCycler® Typen zur Verfügung gestellt hat. Damit gelingt der Nachweis sämtlicher EHEC-Varianten in weniger als einer Stunde. Basis dafür waren schnelle Sequenzierer – ebenfalls eine Kernkompetenz von Roche – die das EHEC-Genom kurzfristig entschlüsseln konnten.

Mit dem neuen Tumormarker „HE4“ für die Elecsys® Systeme haben Ärzte einen qualitativ hochwertigen, spezifischen Parameter an der Hand, der das herkömmliche CA 125 im Rahmen der Diagnostik auf Ovarialkarzinome sinnvoll ergänzt. Und der molekulargenetische HPV-Test für das System **cobas**® 4800 kann – inzwischen durch große Studien belegt – das Screening auf Gebärmutterhalskrebs deutlich verbessern.

Ob moderne kardiale Marker für die Indikationen Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt oder sensitive Tests zur Viruslastbestimmung, ob neuartige Parameter für die Diagnose „Präeklampsie“ oder einfache Methoden zum Nachweis des weit verbreit-

teten Vitamin D-Mangels – all diese Beispiele tragen dazu bei, die Gesundheit von Menschen in der ganzen Welt zu verbessern.

Das IFCC-Motto „Help healing the world“ ist in der Tat gewichtig und ehrgeizig. Doch die heutigen Möglichkeiten lassen hoffen, dass dieser Anspruch immer besser gelingt. Viele arbeiten daran, der Labormedizin ihren angemessenen **medizinischen** Stellenwert zu sichern – helfen Sie mit!

Jürgen Redmann
Geschäftsführer der Roche Diagnostics
Deutschland GmbH



Medizin

Unterstützung für Knochen, Muskeln und Herz	S. 2
Frühe Diagnostik gegen irreparable Gelenkschäden.....	S. 6
Nebenwirkung Blutung.....	S. 8

Produkte & Services

Elecsys® Vitamin D total – überzeugend!.....	S. 5
Paradigmenwechsel in der HI-Viruslastbestimmung	S. 10
„Fünf auf einen Streich“ für die Blutspendentestung.....	S. 11
Neues Herzinsuffizienz-App: ein zeitgemäßer Service.....	S. 12
Vom Mikroskop zum Bildschirm.....	S. 13
Montag, 20:15 Uhr: Roche Systeme als Filmstars	S. 14
Produktnews	S. 16

Medizin von Morgen

Prostatakarzinom: Prognostischen Markern auf der Spur.....	S. 17
--	-------

Labormarkt & Gesundheitspolitik

„Die Zukunft des Faches hängt am Dialog“.....	S. 19
Plädoyer für die Risiko-adaptierte Prävention des Zervixkarzinoms	S. 21
Nachrichten aus der Gesundheitspolitik	S. 24

Veranstaltungen & Kongresse

Neuigkeiten und Erfahrungsaustausch für den Laboralltag.....	S. 25
Berlin – München – Düsseldorf.....	S. 26
Ausgewählte Kongresse & Veranstaltungen Juli–November 2011	S. 27

Medizin

Unterstützung für Knochen, Muskeln und Herz

Prof. Dr. med. Heike Bischoff-Ferrari, DrPH, UniversitätsSpital Zürich

Die ausreichende Versorgung mit Vitamin D könnte die Inzidenz von Bluthochdruckerkrankungen um mehr als das Dreifache sowie das Herzinfarkttrisiko und die Herz-Kreislauf-Mortalität um mehr als das Zweifache senken – so die Ergebnisse großer Beobachtungsstudien in der erwachsenen Bevölkerung. Kleinere klinische sowie mechanistische Untersuchungen stützen diese These, große Interventionsstudien stehen aber noch aus. Als erwiesen gilt hingegen die positive Wirkung von Vitamin D für die Prävention von Stürzen und Knochenbrüchen, das Risiko hierfür sinkt um jeweils etwa 20 %. Sowohl für das Herz als auch für Muskeln und Knochen ist ein 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von 75 bis 100 nmol/l optimal.

Unterversorgung ist fast schon die Regel

Im März 2010 war Vitamin D Thema im EU-Parlament in Brüssel. Es wurde festgehalten, dass – abhängig vom Zielwert – bei 50 bis 70 % der erwachsenen Bevölkerung in Europa eine Vitamin D-Unterversor-



gung besteht! ¹⁾ Verantwortlich dafür sind unsere Lebensumstände und unsere geografische Lage, die in den Monaten November bis Mai nur sehr wenig Vitamin D-Produktion zulässt, sowie die geringe Anzahl an Lebensmitteln mit hohem Vitamin D-Gehalt. Besonders betroffen vom schweren Mangel sind ältere Menschen, weil die hauteigene Vitamin D-

Produktion mit dem Alter abnimmt und Senioren die direkte Sonnenexposition vermeiden. In einer 2008 durchgeführten Untersuchung bei älteren Patienten mit akutem Hüftbruch hatten über 50 % einen schweren Vitamin D-Mangel (25-Hydroxyvitamin D < 30 nmol/l) und über 80 % einen Wert unter 50 nmol/l. Weniger als 5 % erreichten den optimalen Spiegel von 75 nmol/l, ab dem eine Reduktion von Knochenbrüchen zu erwarten ist.²⁾ In der Europa-weiten SENECA-Studie litten 36 % der älteren Männer und 47 % der älteren Frauen unter einem schweren Vitamin D-Mangel.³⁾

Knochenschutz und Muskelkraft

Vitamin D spielt eine entscheidende Rolle für die Regulation des Calciumspiegels im Blut. Es sorgt für eine ausreichende Mineralisierung der Knochen. Zusätzlich scheint das Vitamin den Calciumeinstrom in die Muskelzellen zu begünstigen und durch direkte Bindung an einen hochspezifischen intrazellulären Rezeptor die Proteinsynthese des Muskels zu fördern.^{4,5)}

Vitamin D-Supplementierung verbessert bei älteren Personen das Gleichgewicht⁶⁾ und die Muskelkraft.^{7, 8)} Auch die proximale Myopathie als klassisches klinisches Zeichen einer schweren Vitamin D-Unterversorgung ist unter Vitamin D-Therapie innerhalb von Wochen reversibel.⁹⁾

Die protektive Wirksamkeit einer ausreichenden Vitamin D-Zufuhr auf Stürze und Frakturen ist durch randomisierte und kontrolliert durchgeführte Studien belegt.^{4–6, 10–12, 20–22)} Eine Dosierung von täglich 700 bis 1 000 Einheiten (IU) vermindert das jeweilige Risiko um etwa 20 %. Dagegen bewirken weniger als 480 IU/Tag in aktuellen Metaanalysen der beschriebenen Studien keine Fraktur-, und weniger als 700 IU/Tag keine Sturzreduktion.^{10, 11)} Von der höheren Vitamin D-Dosierung profitieren alle Untergruppen der älteren Bevölkerung unabhängig von ihrer Lebenssituation. Bemerkenswert ist zudem, dass der Effekt hinsichtlich Frakturverminderung von einer zusätzlichen Calciumeinnahme unabhängig war.¹¹⁾

Die neueste Vitamin D Benefit-Risikoanalyse ergab folgendes Ergebnis: Erst ab einem Wert von minimal 60 nmol/l für Stürze bzw. minimal 75 nmol/l für Frakturen lässt sich in den Therapiegruppen der doppelblind und randomisiert durchgeführten Studien eine Risikoreduktion nachweisen.¹²⁾ Aufgrund dieser Daten empfiehlt die International Osteoporosis Foundation (IOF) 2010 in ihrem „Position Paper on Vitamin D“ einen therapeutischen 25-Hydroxyvitamin-D-Zielwert von mindestens 75 nmol/l entsprechend einer Supplementierung von 800 IU Vitamin D/Tag für alle Erwachsenen ab dem sechzigsten Lebensjahr.¹³⁾

Die U.S. Preventive Services Task Force bestätigte im Dezember 2010 Vitamin D als relevante Intervention zur Sturzprävention.¹⁴⁾ Das Institute of Medicine (IOM) erhöhte im November 2010 die Vitamin D-Empfehlungen für die meisten Altersstu-

fen, nennt allerdings einen konservativen Zielwert von 50 nmol/l.¹⁵⁾ Dies dürfte allerdings hinsichtlich Sturz- und Frakturvermeidung und auch hinsichtlich Herz-Kreislauf-Gesundheit zu tief angesetzt sein.

Stärkung für das Herz-Kreislauf-System

Vitamin D scheint verschiedene altersassoziierte chronische Erkrankungen positiv zu beeinflussen. Dazu gehört insbesondere die Stärkung des Herz-Kreislauf-Systems.¹⁶⁾ Die Daten hierzu beruhen heute überwiegend noch auf Beobachtungsstudien, unterstützt von mechanistischen und kleineren klinischen Studien.¹⁷⁾

Bezüglich des zugrunde liegenden Wirkungsmechanismus wurden aus der Grundlagenforschung folgende Erkenntnisse gezogen:

- Mäuse ohne Vitamin D-Rezeptor (VDR Knock-Out) fallen neben einer schweren Mineralisationsstörung der Knochen auch durch eine von Geburt an bestehende Hypertension auf.¹⁸⁾
- Verschiedene *In-vitro*-Studien und Tiermodelle zeigen, dass Vitamin D eine vasoaktive Substanz ist und schützenden Einfluss auf die Entwicklung der Arteriosklerose hat.^{19, 20)}
- Die glatten Muskelzellen der Gefäßwände tragen den Vitamin D-Rezeptor.^{21, 22)}
- 1,25-Dihydroxyvitamin D wirkt über die Hemmung von Renin^{23, 24)} als Negativ-Modulator auf das Renin-Angiotensin System.^{25, 26)} Dies reduziert in Beobachtungsstudien das Risiko für Bluthochdruck und trägt zu einem verminderten Risiko für Herzinfarkt und Herz-Kreislauf-Mortalität bei.^{27, 28)}

Basierend auf prospektiven Kohortenstudien könnte ein Anstieg der 25-Hydroxyvitamin D-Werte auf 75 bis 110 nmol/l

- das Herzinfarktrisiko um mehr als das Zweifache senken.²⁹⁾
- das Risiko, an Bluthochdruck zu

erkranken, bei Männern um etwa das Sechsfache und bei Frauen um etwa das Dreifache vermindern.³⁰⁾

- die generelle Mortalität um das Zweifache^{31–35)} und die Herz-Kreislauf-Mortalität um etwa das Fünffache reduzieren.³⁶⁾

Dieser potenzielle zusätzliche Nutzen von Vitamin D auf das Herz-Kreislauf-System muss in großen klinischen Interventionsstudien belegt werden. Zwei kleinere Untersuchungen allerdings bestätigen die These. In der Studie von Pfeifer et al. bei postmenopausalen Frauen nahm der systolische Blutdruck unter der Gabe von Vitamin D (800 IU/Tag) plus Calcium verglichen zu Calcium allein innerhalb von zwei Therapiemonaten signifikant um 13 mmHg ($p = .02$), der diastolische Blutdruck nicht signifikant um 6 mmHg ($p = .10$) ab.³³⁾ Ähnliche Ergebnisse erzielte die sechswöchige Studie von Krause et al. Eine UVB-Therapie (Lichtspektrum, das in der Haut Vitamin D produziert) ließ, verglichen mit einer UVA-Bestrahlung (Lichtspektrum, das in der Haut kein Vitamin D produziert) den systolischen und den diastolischen Blutdruck um durchschnittlich je 6 mmHg absinken.³⁷⁾

Intervalltherapie und hochdosierte Vitamin D-Therapie

Die Halbwertszeit von Vitamin D beträgt drei bis sechs Wochen. Damit ist die tägliche, wöchentliche oder monatliche Gabe einer äquivalenten Dosis nahezu gleichwertig.³⁸⁾ Ob die Vitamin D-Zufuhr in größeren Zeiträumen noch vor Knochenbrüchen schützt, wird kontrovers diskutiert. Eine orale Supplementierung mit 100 000 IU in einem 4-monatlichen Intervall führte zu einer Frakturverminderung³⁹⁾, während 500 000 IU oral 1-mal pro Jahr das Risiko für Stürze und Knochenbrüche erhöht hat.⁴⁰⁾ Die Erklärung dazu bleibt spekulativ. Eventuell könnte eine Vitamin D-induzierte, schnelle Zunahme der Muskelkraft zu einer größeren Chance beitragen, unter der neu erlangten Mobilität zu stürzen.⁴¹⁾ Alternativ könnte es unter der hohen Dosis zu einem reaktiven endokrinen und parakrinen Schutzmechanismus mit stimuliertem Abbau des aktiven Vitamin D-Metaboliten gekommen sein, was dann zu einem gegenteiligen Effekt beigetragen hätte.⁴²⁾

Tabelle Vitamin D-Werte (bezogen auf 25-Hydroxyvitamin D)

Vitamin D-Mangel	< 50 nmol/l	< 20 ng/ml
Vitamin D-Insuffizienz	> 50 bis < 75 nmol/l	> 20 bis < 30 ng/ml
Zielwert für optimale Sturz- und Frakturprävention	75 nmol/l	30 ng/ml
Maximaler Serumspiegel ohne nachweisbare Anzeichen einer Hypervitaminose	240 nmol/l	96 ng/ml

Eine hochdosierte tägliche Vitamin D-Einnahme von 2000 IU/Tag führte verglichen mit der täglichen Standarddosis von 800 IU bei 173 älteren Patienten (mittleres Alter 84 Jahre) mit akutem Hüftbruch zu einer 39 %-igen Verminderung der Re-Hospitalisationen im ersten Jahr. Dieser Effekt erklärte sich vor allem durch eine 60 %-ige Verminderung der Sturz-assoziierten Verletzungen und durch eine 90 %-ige Verminderung der schweren Infekte. Letzteres kann über eine immunmodulierende Wirkung von Vitamin D erklärt werden.^{17, 43)} Ein Vorteil auf das generelle Sturzrisiko konnte nicht nachgewiesen werden.⁴⁴⁾

Die neueste Benefit-Risiko-Analyse zeigte unter Berücksichtigung aller klinischen Interventionsdaten bei gesunden Erwachsenen keine Hypervitaminose bei täglichen Vitamin D-Dosen von 10 000 IU oder einem Vitamin D-Spiegel bis 240 nmol/l.¹²⁾ Physiologischerweise führt ein Ganzkörper-Sonnenbad zu einer Vitamin D-Produktion von 10 000 bis 14 000 IU. Allerdings reichen niedrigere Dosierungen für den optimalen 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel von 75 bis 100 nmol/l aus. Mit der heutigen Empfehlung von 800 IE Vitamin D am Tag erreichen nahezu 100 % aller Erwachsenen den Zielwert von 50 nmol/l und 50 % aller Erwachsenen erreichen den optimalen Zielwert von 75 nmol/l. Das IOM legte Ende 2010 für alle Erwachsenen und Kinder ab 9 Jahren eine sichere obere Einnahmedosierung von 4 000 IU pro Tag fest.¹⁵⁾

Bezahlbare Prävention

Die ausreichende Vitamin D-Supplementierung ist aufgrund ihrer bewiesenen Reduktion von Frakturen und Stürzen eine wichtige volksgesundheitliche Strategie, die insbesondere älteren Personen ab 60 Jahren breit empfohlen werden kann. Ein zusätzlicher potenzieller Benefit für das Herz-Kreislauf-System scheint nach den ersten Studien vielversprechend. Dies wäre aus Patienten- und aus volkswirtschaftlicher Sicht eine weitere wichtige Möglichkeit, die Gesundheit der älteren Bevölkerung ökonomisch vertretbar zu stärken. Auch wenn es diesbezüglich für generelle Empfehlungen noch zu früh ist, gilt festzuhalten, dass sich der optimale 25-Hydroxyvitamin D-Zielwert für die Sturz- und Frakturprävention mit den

Daten aus den großen Beobachtungsstudien zur Risikoreduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen deckt.

Indikationen für die Bestimmung von Vitamin D

Für die Bestimmung des aktuellen Vitamin D-Spiegels sowie für ein eventuelles Monitoring unter Supplementierung stehen diverse automatisierte Testformate zur Verfügung. Internationale Empfehlungen sehen eine Bestimmung des 25-Hydroxyvitamin D-Spiegels bei folgenden Risikogruppen vor:

- Menschen mit Knochenbrüchen nach minimalem Trauma
- ältere Menschen bei denen ein schwerster Vitamin D-Mangel zu erwarten ist (nach Sturzereignis, Knochenbruch)
- Menschen die an einer Malabsorption leiden (z.B. bei entzündlichen Darmerkrankungen)
- Menschen mit schwerem Übergewicht oder dunkler Hautfarbe
- Patienten die bestimmte Anti-Epileptika einnehmen
- Menschen die sich aus medizinischen oder kulturellen / religiösen Gründen nicht der Sonne exponieren können

Literatur:

- 1) EU: http://www.theparliament.com/no_cache/latestnews/news-article/newsarticle/eu-urged-to-help-tackle-vitamin-d-deficiency/ 2010
- 2) Bischoff-Ferrari HA et al: Bone (2008); 42(3), 597-602
- 3) van der Wielen RP et al: Lancet (1995); 346(8969), 207-210
- 4) Boland R: Endocrine Reviews (1986); 7, 434-447
- 5) Bischoff-Ferrari HA et al: J Bone Miner Res (2004); 19(2), 265-269
- 6) Pfeifer M et al: J Bone Miner Res (2000); 15(6), 1113-1118
- 7) Bischoff HA et al: J Bone Miner Res 2003; 18(2): 343-351
- 8) Pfeifer M et al: Osteoporos Int (2008); 16, 16
- 9) Glerup H et al: Calcif Tissue Int (2000); 66(6), 419-424
- 10) Bischoff-Ferrari HA et al: BMJ (2009); 339(1), 339:b3692
- 11) Bischoff-Ferrari HA et al: Arch Intern Med (2009); 169(6), 551-561
- 12) Bischoff-Ferrari HA et al: Osteoporos Int (2010); 21(7), 1121-1132
- 13) Dawson-Hughes B et al: Osteoporos Int (2010); 21(7), 1151-1154
- 14) Michael YL et al: Ann Intern Med (2011); 153(12), 815-825
- 15) Medicine Io: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> 2010
- 16) Bischoff-Ferrari HA et al: Osteoporos Int (2009)

- 17) Bouillon R et al: J Bone Miner Res (2008); 23(7), 974-949
- 18) Bouillon R et al: Endocr Rev (2008); 29(6), 726-776
- 19) Hariharan S et al: J Lab Clin Med (1991); 117(5), 423-429
- 20) Mitsuhashi T et al: J Clin Invest (1991); 87(6), 1889-1895
- 21) Koh E et al: Life Sci (1988); 42(2), 215-223
- 22) Merke J et al: Calcif Tissue Int (1987); 41(2), 112-114
- 23) Li YC et al: J Steroid Biochem Mol Biol (2004); 89-90(1-5), 387-392
- 24) Catali A et al: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol (2002); 283(5): L1151-9
- 25) Li YC et al: J Clin Invest (2002); 110(2): 229-238
- 26) Rettig R et al: Eur Heart J (1987); 8(Suppl B), 129-132
- 27) Laragh JH: J Hum Hypertens (1995); 9(6), 385-390
- 28) Fujita T: Intern Med (2001); 40(2), 156-158
- 29) Giovannucci E et al: Arch Intern Med (2008); 168(11), 1174-1180
- 30) Forman JP et al: Hypertension (2007); 19, 19
- 31) Visser M et al: Am J Clin Nutr (2006); 84(3), 616-622; quiz 671-672
- 32) Dobnig H et al: Arch Intern Med (2008); 168(12), 1340-1349
- 33) Ginde AA et al: J Am Geriatr Soc (2009); 57(9), 1595-1603
- 34) Melamed ML: Arch Intern Med (2008); 168(15), 1629-1637
- 35) Zittermann A et al: Clin Chem (2009); 55(6), 1163-1170
- 36) Pilz S et al: Clin Endocrinol (Oxf) (2009); 18, 18
- 37) Krause R et al: Lancet (1998); 352(9129), 709-710
- 38) Chel V et al: Osteoporos Int (2008); 19(5), 663-671
- 39) Trivedi DP et al: BMJ (2003); 326(7387), 469
- 40) Sanders KM et al: JAMA (2010); 303(18), 1815-1822
- 41) Bischoff-Ferrari HA et al: Am J Clin Nutr (2004); 80(3); 752-758
- 42) Beckman MJ et al: Arch Biochem Biophys (1995); 319(2), 535-539
- 43) Kamen DL et al: J Mol Med; 88(5); 441-450
- 44) Bischoff-Ferrari HA et al: Arch Intern Med 2010; 170(9): 813-820



Prof. Dr. med. Heike Bischoff-Ferrari, DrPH
Leiterin Zentrum Alter und Mobilität
Universität Zürich und Stadtspital Waid
SNF-Professorin, Rheumaklinik, Universität
Spital Zürich
Gloriastraße 25
CH 8091 Zürich
00 41 (44) 2 55 26 99
heikeabischoff@aol.com

Elecsys® Vitamin D total – überzeugend!

Vitamin D-Bestimmungen haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Immer mehr Publikationen deuten darauf hin, dass die ausreichende Versorgung mit Vitamin D für die Gesundheit wichtiger ist, als bisher angenommen. Das Vitamin ist nicht nur essenziell für einen balancierten Knochenstoffwechsel, der Mangel scheint auch das relative Risiko z.B. für Autoimmunerkrankungen, Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erhöhen.^{1,2)} Der neue Test Elecsys® Vitamin D total überzeugt durch seine gute Übereinstimmung mit der voraussichtlichen Referenzmethode Liquid Chromatography-Tandem-Massenspektroskopie (LC-MS/MS) und durch die hervorragende Präzision bis in den niedrigen Konzentrationsbereich. Damit ist die Differenzierung einer Vitamin D-Suffizienz von einer Insuffizienz bzw. Defizienz zuverlässig möglich.

Die Konzeption des Assays zielt darauf ab, den medizinischen Anforderungen gerecht zu werden und analytische „Fallstricke“ zu vermeiden. Dazu gehört die Ablösung des Vitamins aus seinem physiologischen Bindeprotein. Ist diese Trennung nicht strikt von den nachfolgenden Reaktionsschritten getrennt (wie bei

amin D total (Abb. 1) der Ablöseschritt separiert, er findet in einem ersten Inkubationszyklus unter vollständiger Denaturierung des patienteneigenen Bindeproteins statt. Anstelle von Antikörpern dient ein rekombinantes, ruthenyliertes Vitamin D-Bindungsprotein als Tracer. Analog zum Vorgang *in vivo* bindet er 25-OH-Vitamin D3 und D2. Damit wird die Versorgung des Patienten zuverlässig erfasst, unabhängig von der Vitamin-Quelle (tierisch, pflanzlich oder als Supplement).

Als Referenzmethode für die Vitamin D-Bestimmung gewinnt die LC-MS/MS zunehmende Akzeptanz.³⁾ Die Analytbestimmung ist hierbei unabhängig von einer umgebenden Proteinmatrix, ein solches Ergebnis wird daher als „wahrer Wert“ definiert. Wenn sich alle Routinemethoden auf diesen Standard beziehen, ist sicher gestellt, dass Testergebnisse vergleichbarer werden. Elecsys® Vitamin D total wurde an der von Vogeser publizierten und weiterentwickelten LC-MS/MS standardisiert.⁴⁾

Der Vergleich zwischen Elecsys® Vitamin D total und LC-MS/MS mit 900 Proben zeigt eine gute Übereinstimmung (Abb. 2).

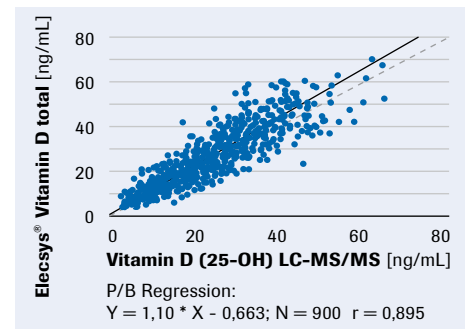


Abb. 2: **Methodenvergleich** (Multicenter Evaluierung Roche Diagnostics, 2011)

bei unter 5 ng/mL, unabhängig vom verwendeten Analysensystem.

Erstklassige Präzision und Reproduzierbarkeit der Werte – dafür steht die Kombination aus Elektrochemilumineszenz- und Biotin-Streptavidin-Technologie seit 15 Jahren.

Mit Elecsys® Vitamin D total optimiert Roche das umfangreiche Knochenmarker-Menü.

Literatur:

- 1) Holick MF: NEJM (2007); 357 (3), 266-281
- 2) Dobnig H et al.: Arch Int Med (2008); 168(12), 1340-1349
- 3) Vogeser M: JSBMB (2010); 121, 565-573
- 4) Vogeser M: ClinChem (2004); 50 (8), 1415-1417

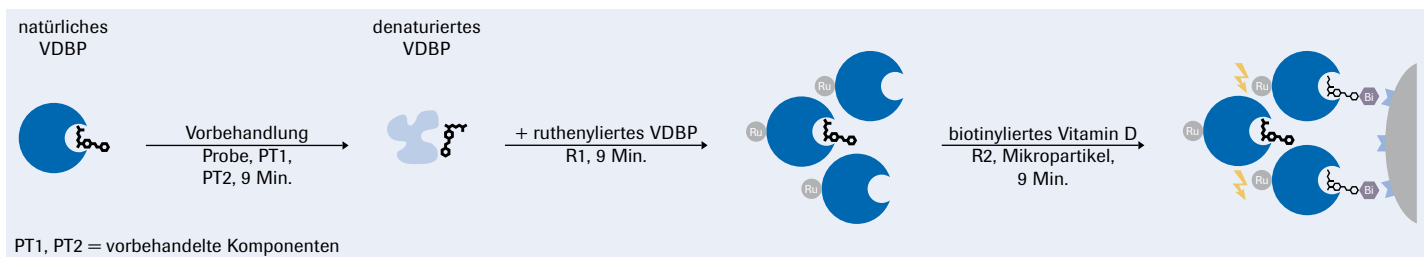


Abb. 1: **Elecsys® Vitamin D total** – kompetitives Testprinzip, basierend auf der Verwendung von rekombinantem Vitamin D-Bindeprotein (VDBP).

sogenannten „integrierten Methoden“), so gelingt unter Umständen nur die partielle Freisetzung des Analyten Vitamin D. Die Standardisierung wird dies zwar teilweise kompensieren, eine Varianz bei der Ablösung kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden. Daraus resultiert eine gewisse Unwägbarkeit bei den Testergebnissen.

Um diesbezüglich ganz sicher zu gehen, ist im neuen Testprinzip von Elecsys® Vit-

Ihre diagnostische Wertigkeit erhält die Vitamin D Bestimmung durch die klare Differenzierung der unterschiedlichen Versorgungszustände. Nicht nur die Unterscheidung zwischen ausreichender Versorgung (Suffizienz) einerseits und Mangelzuständen andererseits ist wichtig, sondern auch die Trennung zwischen Insuffizienz und Defizienz ist therapeutisch relevant. Hier zeigt der Elecsys® Vitamin D total Assay seine besondere Stärke. Die funktionale Sensitivität liegt



Dagmar Winnefeld
Produktmanagement
Immunologie
(06 21) 7 59 48 20
dagmar.winnefeld@roche.de

Frühe Diagnostik gegen irreparable Gelenkschäden

Prof. Dr. med. Torsten Witte, Medizinische Hochschule Hannover

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist nach der Gicht die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung und betrifft ca. 1–2 % der Bevölkerung.¹⁾ Sie tritt bei Frauen 2- bis 3-mal häufiger auf als bei Männern. Meist beginnt die Entzündung der Gelenke im Alter von ca. 40 Jahren. Die RA verläuft dann in der Regel chronisch progredient und führte früher fast immer zu schweren Gelenkzerstörungen, die mit Behinderungen im Alltag und Arbeitsunfähigkeit einhergingen. Heute stehen mit den sogenannten Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, wie z.B. Methotrexat und Leflunomid und den Biologika wie z.B. TNF-Inhibitoren, IL6-Rezeptor-Blockern oder B-Zell-depletierenden CD20-Antikörpern eine Reihe neuer Wirkstoffe zur Verfügung. Mit deren Hilfe kann der Progress der RA bei der großen Mehrheit der Patienten aufgehalten oder zumindest sehr deutlich verlangsamt werden. Bestehende Gelenkschäden sind aber irreparabel. Daher sollte die RA möglichst früh diagnostiziert und therapiert werden. Die neuesten internationalen Klassifikationskriterien berücksichtigen erstmals auch Antikörper gegen citrullinierte Peptid / Protein-Antigene (APCA) als frühen Marker einer RA.

Der Rheumatologe denkt an eine RA, wenn ein Patient an einer Polyarthritiden leidet, d.h. mindestens fünf Gelenke geschwollen sind. Das Symptom der Polyarthritiden ist aber nicht spezifisch für die RA, auch andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen wie die Psoriasis-Arthritis, der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) oder die Spondyloarthritiden können sich so manifestieren. Um die frühe Diagnose der RA noch vor dem Auftreten typischer Gelenkzerstörungen stellen zu können, braucht der Rheumatologe daher geeignete Marker mit ausreichender Sensitivität und Spezifität.

RF und APCA für die frühe Diagnose

Der erste Test zum Nachweis von RF wurde schon 1940 entwickelt.²⁾ RF ist ein Autoantikörper (meist IgM, aber auch IgG, IgA oder IgE), der gegen das Fc-Fragment des IgG gerichtet ist. RF liegen

nur bei ca. 75 % der Patienten vor, aber auch bei ca. 5–10 % gesunder Menschen. Bei RA-ähnlichen Krankheitsbildern wie dem SLE oder dem Sjögren-Syndrom findet man RF in ca. 33 % der Fälle.³⁾ Die Konzentration der RF korreliert mit der Aktivität der RA, nach längerer Therapie sind sie meist nicht mehr nachweisbar.



Bereits 1964 und 1979 wurden Autoantikörper, die – wie sich später herausstellte – gegen citrulliniertes Filaggrin gerichtet sind⁷⁾, als Marker der RA beschrieben (APCA). Allerdings ließen sich sowohl der antiperinukleäre Faktor⁶⁾ als auch die Antikeratin-Antikörper⁵⁾ als Immunfluoreszenztests schwer standardisieren und haben sich daher nie in der Diagnostik durchgesetzt. Citrullin ist eine nicht durch unsere genetische Information codierte Aminosäure, sondern entsteht aus Arginin durch posttranslationale Modifikation, meist bei Entzündungsvorgängen. Der Durchbruch in der Diagnostik gelang mit einem Testverfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide bzw. Proteine (CCP), das erstmals mehrere citrullinierte Peptide als Antigene kombinierte.⁸⁾ Mittlerweile werden weitere APCA kommerziell angeboten, z.B. gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin (MCV). Die meisten Daten zum Wert der APCA für die Diagnostik der RA liegen aber für die CCP-Antikörper vor.

Antikörper gegen CCP lassen sich bei ca. 50–75 % der RA-Patienten nachweisen, sind also ähnlich sensitiv wie RF. RF

und CCP-Antikörper kommen bei RA-Patienten meist parallel vor, in ca. 20 % der Fälle fehlen sie beide. Der Vorteil der CCP-Antikörper gegenüber den RF ist allerdings die sehr hohe Spezifität, die bei ca. 95–98 % liegt.⁹⁾ Nur bei wenigen anderen Erkrankungen wie z.B. der Tuberkulose kommen CCP-Antikörper gehäuft vor (Prävalenz bis 39 %).¹⁰⁾ Bei Differenzialdiagnosen der RA wie Arthritis psoriatica und Sjögren-Syndrom treten CCP-Antikörper bei bis zu 14 % der Patienten auf und sind mit erosivem Verlauf und Gelenkzerstörung ähnlich wie bei der RA assoziiert.

In prospektiven Untersuchungen wurde gezeigt, dass RF bei der Mehrheit der Patienten schon vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome nachweisbar sind, manchmal schon über 10 Jahre zuvor. Das trifft auch auf die CCP-Antikörper zu.⁴⁾ Patienten mit neu aufgetretener Polyarthritiden und ausschließlich CCP-Antikörpern entwickeln mit über 80 %-iger Wahrscheinlichkeit und Patienten mit CCP-Antikörpern und RF mit über 95 %-iger Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 3 Jahre typische Gelenkzerstörungen, die dann die sichere Diagnose einer RA erlauben.¹¹⁾ Weil die CCP-Antikörper für die Frühdagnostik der RA äußerst wertvolle Marker sind, wurden sie 2010 in einer gemeinsamen Initiative des American College of Rheumatology und der European League Against Rheumatism in die neuen Klassifikationskriterien aufgenommen. Diese sollen auf Basis der frühen Diagnose die rechtzeitige Einleitung einer Therapie ermöglichen.^{12, 13)}

Die Kriterien bestehen aus klinischen Symptomen und aus verschiedenen Laborparametern (Tab.). Jedes Kriterium wird – je nach diagnostischer Bedeutung – mit einer unterschiedlichen Punktzahl bewertet. Mit 6 Punkten ist die Diagnose der RA gestellt, 3 Punkte ergeben sich alleine schon bei deutlich erhöhten Werten der RF und/oder APCA.

RF und APCA für die Prognose

RF und APCA helfen dem Rheumatologen

Klassifikationskriterien für die Rheumatoide Arthritis nach^{12, 13)}

Synovitis (Entzündung der inneren Schicht der Gelenkkapsel) in mindestens einem großen Gelenk

Fehlen einer alternativen Diagnose, die die Synovitis erklären könnte

Und mindestens 6 (von möglichen 10) der individuellen Scores in den vier Gebieten:

- Anzahl und Lokalisation der Gelenke (0–5)
- Serologie: Rheumafaktor, APCA (0–3)
- Akutphaseproteine: CRP, BSG (0–1)
- Symptombdauer: < 6 Wochen, ≥ 6 Wochen (0–1)

auch in der Einschätzung der Prognose der RA. Patienten mit persistierend erhöhten RF haben im Verlauf mehr Erosionen (Gelenkzerstörungen), Rheumaknoten und Manifestationen außerhalb der Gelenke (z.B. Vaskulitiden).¹⁴⁾ Der Nachweis von APCA ist noch eindeutiger mit schneller Gelenkzerstörung assoziiert¹⁵⁾, selbst wenn keine RF nachweisbar sind.¹⁶⁾

RF und APCA liefern zusätzlich Informationen zur Optimierung der therapeutischen Strategie. TNF-Inhibitoren wirken bei RA-Patienten ohne RF und/oder CCP-Antikörper besser.¹⁷⁾ Ca. 70 % der Patienten mit, aber 80 % der Patienten ohne CCP-Antikörper sprachen auf diese Medikamente an. Bei Patienten mit RF ging die Aktivität der RA während einer Behandlung mit TNF-Blockern weniger stark zurück als bei Patienten ohne RF. Die Ursache dafür ist wahrscheinlich genetisch bedingt. Die seropositive und die seronegative RA sind mit unterschiedlichen Risikofaktoren assoziiert. Seropositive Patienten haben anhand einer kürzlich veröffentlichten Studie höhere TNF-Konzentrationen im Blut, die durch TNF-Inhibitoren schwerer zu blockieren sind.¹⁸⁾ Das impliziert für die Therapie eine höhere TNF-Dosierung bei RA-Patienten mit diesen Autoantikörpern.

Umgekehrt sprechen RA-Patienten mit RF bzw. CCP-Antikörpern um ca. 10 % besser auf die Behandlung einer B-Zell-Depletion an und die Krankheitsaktivität geht unter dieser Therapie bei seropositiven Patienten stärker zurück.¹⁹⁾ Mit diesem Kenntnis kann der Kliniker auch hier seine Behandlungsstrategie anpassen.

Fazit

RF und CCP-Antikörper sind heute unverzichtbare Biomarker, die dem Kliniker bei der RA-Diagnostik, Prognose und Auswahl geeigneter Medikamente

wertvolle Hilfestellung bieten. Einschränkungen für den Patienten lassen sich auf diese Weise deutlich mindern. Und last but not least: Die zunehmend erfolgreiche Behandlung der frühen RA reduziert im Sozialwesen Kosten, die für chronisch Kranke mit Behinderung und ggf. Arbeitsunfähigkeit enorme Ausmaße annehmen können.

Literatur:

- 1) Spector TD: Rheum Dis Clin North Am (1990); 16, 513
- 2) Waaler E: Acta Pathol Microbiol Scand (1940); 17, 172
- 3) Shmerling RH et al: Am J Med (1991); 91, 528
- 4) Nielen MM et al: Arthritis Rheum. (2004); 50, 380-386
- 5) Young BJ et al: Br Med J (1979); 14(2), 97-99
- 6) Nienhuis RL et al: Ann Rheum Dis (1964); 23, 302-305
- 7) Palosuo T et al: Int Arch Allergy Immunol (1998); 115, 294-302
- 8) Schellekens GA et al: J Clin Invest (1998); 101, 273-281
- 9) Nishimura K et al: Ann Intern Med (2007); 146, 797-808
- 10) Kakumanu P et al: Arthritis Rheum. (2008); 58, 1576-1581
- 11) van Gaalen FA et al: Arthritis Rheum. (2004); 50, 709-715
- 12) Aletaha D et al: Arthritis Rheum. (2010); 62, 2569-2581
- 13) Aletaha D et al: Ann Rheum Dis. (2010); Sep, 69, 1580-1588
- 14) van Zeben D et al: Ann Rheum Dis (1992); 51, 1029-1035
- 15) Rönnelid J et al: Ann Rheum Dis (2005); 64, 1744-1749
- 16) Jansen LM et al: J Rheumatol (2003); 30, 1691-1695
- 17) Potter C et al: Ann Rheum Dis (2009); 68, 69-74
- 18) Takeuchi T et al: Ann Rheum Dis (2011) Apr 8. [Epub ahead of print]
- 19) Cohen SB et al: Arthritis Rheum. (2006); 54: 2793-2806



Prof. Dr. med. Torsten Witte
Leiter der Arbeitsgruppe Autoimmunität
Klinik für Immunologie und Rheumatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
(05 11) 5 32 66 56
witte.torsten@mh-hannover.de

Nebenwirkung Blutung

PD Dr. med. Lars M. Asmis, Unilabs Gerinnungslabor Zürich

Blutungsneigungen bei Verabreichung von Antiaggregantien (Acetylsalicylsäure) oder oralen Antikoagulantien (Vitamin K-Antagonisten) sind bekannt und eingehend beschrieben.^{1,2)} In großen klinischen Studien lag das absolute Risiko pro Jahr für schwere Hämorrhagien unter Antiaggregantien bei ca 0,1–0,2% und unter oralen Antikoagulantien bei ca. 1%.^{3,4)} In der täglichen Praxis, ohne die restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien, dürften die Inzidenzen allerdings deutlich höher liegen, denn schätzungsweise 95% aller Nebenwirkungen werden nicht gemeldet.⁵⁾ Es gibt aber auch andere, weniger bekannte Wirkstoffe bzw. zusätzliche Mechanismen, die mit schweren Blutungskomplikationen assoziiert sind. Der folgende Beitrag gibt dazu einen Überblick und praktische Empfehlungen. Aus didaktischen Gründen wird zwischen plasmatischer, vaskulärer und thrombozytärer Hämostase unterschieden, auch wenn diese Aufteilung für die Klinik nicht immer sinnvoll ist, und das zelluläre Modell im Allgemeinen vorzuziehen wäre.⁶⁾

Plasmatisch bedingtes Blutungsrisiko

Wenn ein Patient trotz angemessener, stabiler oraler Antikoagulation (OAK) unerklärlicherweise blutet, sollte man auch an die FIX Propetid Mutation denken.⁷⁾ Die Prävalenz liegt in Europa bei 1:10 000 bis 1:100 000. Die Blutung manifestiert sich häufig erst nach Wochen in der stabilen Phase der Antikoagulation. Pathophysiologisch liegt eine geringere Bindungsfähigkeit der hepatischen γ -Carboxylase an den in Synthese befindlichen Gerinnungsfaktor zugrunde. Dies fällt nur dann ins Gewicht wenn – wie bei der OAK therapeutisch gewollt – die für ihre biologische Aktivität erforderliche Carboxylierung aller Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren vermindert ist. Für die Faktoren II, VII und X resultieren wie üblich unter OAK Werte von 15–50%, für FIX aber oft von < 5%. Das entspricht *de facto* einer „erworbenen Hämophilie B“. Der fast fehlende FIX bedingt eine dysproportional zur INR verlängerte PTT und dient als diagnostisches Zeichen. Ein PTT Mischversuch (ohne Hinweise für

einen Inhibitor) bzw. ein molekulargenetischer Test bestätigen den Verdacht.

Vaskulär bedingtes Blutungsrisiko

Das erworbene von-Willebrand-Syndrom (vWS): Es gibt verschiedene postulierte Mechanismen, die ein vWS auslösen können.⁸⁾

- Die beschleunigte Proteolyse der vWF Multimere kann bei Verabreichung des Breitbandantibiotikums *Ciprofloxacin* das Blutungsrisiko steigern.⁹⁾ Auch für die Antiepileptika *Valproinsäure* wurde ein solcher Mechanismus vermutet. Eine prospektive Studie an Kindern zeigte in 17% der Fälle ein erworbenes vWS.¹⁰⁾ Ganz neue Daten von 2011 suggerieren allerdings einen neuen, zusätzlich möglichen Pathomechanismus, nämlich dass die Hemmung der Megakaryozyten (Vorläuferzellen der Thrombozyten) für die Thrombopenie verantwortlich ist.¹¹⁾



- Die vermehrte zelluläre Bindung von vWF, kann ein erworbenes vWS induzieren. Dieses Risiko besteht durch *Hydroxyethylstärke* (HES/HAES), einem Therapeutikum bei intravasculärem Volumenmangel.¹²⁾
- Unbekannte Mechanismen: Auch für das Antimykotikum *Griseofulvin* zur Behandlung von Hautinfektionen und das Breitbandantibiotikum *Tetracyclin* gibt es Fallberichte zum erworbenen vWS.⁸⁾

An ein Medikamenten-assoziiertes vWS sollte man insbesondere dann denken, wenn bei Blutungsneigung Quick und

PTT normal sind und die Familienanamnese negativ ausfällt. Die erniedrigte Ratio zwischen vWF-Aktivität und -Konzentration (vWF:Rco/vWF:Ag < 0,7) ist hinweisend auf die Diagnose, die u.a. vWF Multimer- und vWF-Propeptidbestimmungen bestätigen können. Das erworbene vWS ist weitaus seltener als die angeborene Form (ca 1% der Bevölkerung). Allerdings ist anzunehmen, dass die Medikamenten-induzierte Störung aufgrund der aufwendigen vWS-Analytik zu wenig diagnostiziert wird. Die erworbene Blutungsneigung ist nach Absetzen des Medikamentes in den meisten Fällen rasch reversibel.

Blutungsrisiko unter Bevacizumab: Der humanisierte monoklonale Antikörper ist zugelassen bei diversen fortgeschrittenen Tumoren. Er bindet an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und hemmt die Gefäßneubildung, die für das Tumorwachstum notwendig ist. Fallberichte zu schweren intrazerebralen Blutungen erschienen früh. Eine Meta-Analyse basierend auf 12 000 Patienten beschrieb eine relevante Blutungsneigung¹³⁾, worauf diese „Nebenwirkung“ auch in Wikipedia (<http://de.wikipedia.org/wiki/bevacizumab>) publiziert wurde. Eine neuere Meta-Analyse stellt dagegen fest, dass intrazerebrale Blutungen unter *Bevacizumab* selten auftreten und deren Frequenz vergleichbar zur basalen Rate in der Kontrollpopulation ist.¹⁴⁾ Fazit: Fallbeschreibungen zu Nebenwirkungen sind immer vorsichtig zu interpretieren, eine mögliche Assoziation darf zudem nicht mit einer Kausalität gleichgesetzt werden.

Thrombozytär bedingtes Blutungsrisiko

Bei den Medikamenten-induzierten Thrombopenien (MIT) unterscheidet man *periphere Thrombopenien* mit Verbrauch in der Zirkulation bzw. Anreicherung (Pooling) in der Milz und *zentrale Thrombopenien* mit der Störung am Ort der Produktion, also im Knochenmark. Die Zytostatika *Cisplatin* und *Cyclophosphamid* z.B. führen über eine Myelotoxizität zu einer zentralen Thrombopenie. Im Folgenden soll auf einige periphere

Thrombopenien weiter eingegangen werden. Ursache des Thrombozytenabfalls können Antikörper (immun vermittelt) oder andere Störungen (nicht-immun vermittelt) sein.^{15, 16)} MIT sind im Vergleich zu den vaskulär und den plasmatisch bedingten Störungen relativ häufig.

Bei den immun-vermittelten MIT mit *Blutungsneigung* sind mindestens 5 Varianten bekannt^{15, 16)}

- **Fiban Typ:** Darunter fallen die Thrombozytenaggregationshemmer *Tirofiban*, *Eptifibatid* und *Abciximab* zur Vermeidung ischämischer Komplikationen. Sie sind – therapeutisch gewünscht – gegen das Glykoprotein (GP) IIb/IIIa gerichtet. GP IIb/IIIa ist der membranständige Fibrinogenrezeptor auf Thrombozyten und essenziell für die thrombozytäre Aggregation als Voraussetzung für die erste Phase der Blutstillung. Die Wirkstoffe können aber auch eine Strukturänderung im GP IIb/IIIa bewirken, die via präformierter Antikörper des Patienten bei Erstexposition eine sofortige, ausgeprägte Thrombopenie auslösen. Die Prävalenz beträgt für *Tirofiban* und *Eptifibatid* 0,2–0,5 %, für *Abciximab* ca. 0,5–1,0 %.
- **Medikamenten-spezifischer Antikörper Typ:** Dieser Mechanismus ist ebenfalls für *Abciximab* beschrieben; Prävalenz 0,5–1,0 %. Es handelt sich um eine *verzögerte* Form einer *Abciximab*-induzierten, echten Thrombopenie mit einigen Tagen Latenz. Patienten bilden nach Erstexposition *de novo* Antikörper, die vermutlich gegen ein Antigen auf GPIIIa gerichtet sind. Solange solche Antikörper zirkulieren, führt eine Reexposition mit *Abciximab* zu einer sofort auftretenden Thrombopenie. Man postuliert, dass über eine Bindung an die Thrombozytenoberfläche und eine Transmission von Plättchen zu Plättchen eine Persistenz des *Abciximab* bis zu 14 Tagen möglich ist.¹⁶⁾
- **Hapten Typ:** Die Medikamente (z.B. die Antibiotika *Penicillin* und *Cephalosporine*) sind als Antigen kovalent an den Thrombozyten gebunden. Diese Komplikation ist sehr selten, die Blutungsneigung entwickelt sich über Tage.
- **Chinin Typ:** Die Wirkstoffe (z.B. das

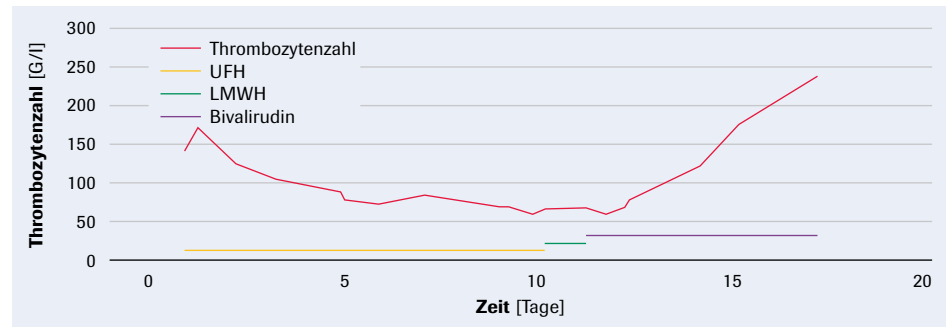


Abb. 1: **Entwicklung einer HIT unter Membranoxygenierung und Hämofiltration bei einer jungen Frau mit kardiogenem Schock**

Antibiotikum *Bactrim* sowie *Nicht-steroidale Antiinflammatorika*) vermitteln eine „bessere“ Bindung zwischen neu synthetisierten Medikamenten-abhängigen Antikörpern und Thrombozyten. Dies tritt sehr selten auf, die Blutungsneigung entwickelt sich über Tage.

- **Autoantikörper Typ:** Das Medikament führt zur Synthese eines gegen körpereigene GP gerichteten Autoantikörpers. Der Pathomechanismus wurde für *Goldverbindungen* (Rheumatoide Arthritis) mit einer Prävalenz von ca. 1 % beschrieben und ist extrem selten, bei dem Antiarrhythmikum *Procanamid*.

Diese immun-vermittelten Thrombozytopenien sind von hoher klinischer und therapeutischer Bedeutung, da ein Blutungsrisiko von dem Thromboserisiko, der *Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT)*^{17, 18)}, klar differenziert werden muss.

Unter Heparintherapie kommt es in 0,1–3 % der Fälle zur Bildung von thrombozytenaktivierenden Antikörpern, die neben einer Thrombopenie auch eine Thrombozytenaktivierung bedingen. Die HIT geht somit nahezu immer mit einem prothrombotischen Manifestationsbild und Thromboembolien einher. In Ausnahmefällen, wie dem folgenden Fallbeispiel, muss jedoch auch bei auftretenden Blutungen ursächlich an eine HIT gedacht werden.

Bei einer jungen Frau mit schwerstem kardiogenem Schock ungeklärter Genese waren eine extrakorporelle Membranoxygenierung und eine Hämofiltration notwendig. Es manifestierte sich zusätzlich eine transfusionsbedürftige Blutung ab

ano. *In vitro* zeigte sich unter der hochdosierten Gabe von unfractioniertem Heparin (UFH) ein kontinuierlicher Thrombozytenabfall, der Hämofilter musste wegen „Verstopfung“ mehrfach täglich gewechselt werden. Der HIT-ELISA war am Tag 8 stark positiv und wurde durch einen positiven funktionellen HIPA-Test bestätigt. Die massiv erhöhten D-Dimere (gemessen am Tag 7) belegten die Hyperkoagulabilität. Die Biopsie der Dickdarmschleimhaut schließlich wies eine ischämische Kolitis als Blutungsursache nach. Daraufhin wurde die UFH-Therapie abgesetzt, die Patientin aber trotz der starken Blutungen mit einem direkten Thrombinhemmer therapeutisch antikoaguliert! Unter Bivalirudin verbesserten sich die Thrombozytenzahlen und die Blutung rasch (Abb. 1).

Unter Behandlung mit *Abciximab* wurde neben den *echten* Thrombopenien (s.o.) auch eine *Pseudothrombopenie* im Vergleich zu Kontrollen häufiger beobachtet. Sie führt *in vitro* (Ca^{2+} armes Milieu im EDTA-Medium), nicht aber im Ca^{2+} reichen Patientenplasma zur Plättchenaggregation. Die Pseudothrombopenie kann man z.B. durch Klumpenbildung der Thrombozyten im Blutausschuss bzw. im Analysegerät nachweisen. In diesen Fällen muss die Antikoagulation bzw. Antiaggregation fortgesetzt werden, um Patienten vor thrombotischen Ereignissen zu schützen! In allen Fällen einer *Abciximab* assoziierten *echten* Thrombopenie ist dagegen die Änderung der Therapie dringend zu erwägen, um Patienten nicht einem enormen Blutungsrisiko auszusetzen! Die Antikörper verursachen solange eine Thrombopenie, wie das Antigen (*Abciximab*) im Plasma vorhanden ist. Die Differenzialdiagnose zur HIT gelingt über den zeitlichen Verlauf

und einen negativen HIT ELISA (NPV > 98 %). Im Speziallabor lassen sich zudem oft Abciximab-abhängige anti-thrombozytäre Antikörper nachweisen.

Nicht-immun vermittelte MIT^{15, 16)}

- DDAVP Typ: Das Medikament führt über die Aktivierung seines „eigenen“ Rezeptors im Sinne eines Agonisten zu einer thrombozytären Stimulation. Abhängig von einer individuell verschieden hohen Reizschwelle, kann dies zur Thrombozytenaggregation führen. Dies wurde bei dem Vaso-pressin Analogon *Terlipressin*, das bei Komplikationen der Leberzirrhose gegeben wird, beobachtet. Die Thrombopenie ist oft nach Dosisreduktion regredient.

Eine aktuelle Liste aller Medikamente, für die es validierte Fallberichte zur MIT gibt, findet sich auf der Homepage von James N George (<http://www.ouhse.edu/platelets/ditp.html>).

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf MIT

James N George et al. haben 4 diagnostische Kriterien zur MIT entwickelt. Daraus ergeben sich verschiedene Evidenzstufen von definitiv bis unwahrscheinlich.¹⁹⁾ Konkret sollte man bei einer im Labor neu festgestellten Thrombopenie eine EDTA-Pseudothrombopenie ausschließen und ein Pooling in der Milz mittels

Abdomenultraschall suchen. Bei negativen Befunden und laufender Heparinexposition des Patienten ist vorrangig eine HIT zu erwägen. Ist diese ausgeschlossen oder sehr wenig wahrscheinlich, hilft folgendes Vorgehen für die weitere Differenzialdiagnose:

- genaue Medikamentenanamnese
- Anwendung der diagnostischen Kriterien²⁰⁾
- Kategorisierung gemäß zeitlichem Verlauf (sofort / verzögert), Schweregrad und Manifestationsbild

Anschließend werden die daraus abgeleiteten therapeutischen Konsequenzen umgesetzt, z.B. Absetzen eines verdächtigen Medikaments oder Abwarten bis zur Erholung bei vermuteter Knochenmarkstoxizität.

Enorm wichtig – doch in der täglichen Praxis leider nicht selbstverständlich – ist nach erfolgter Diagnose die Meldung der beobachteten Nebenwirkung an alle relevanten Stellen!

Literatur:

- 1) Patrono C, et al: Chest (2008); 133(6 Suppl), 199-233
- 2) Schulman S, et al: Chest (2008); 133(6 Suppl), 257-298
- 3) Ost D, et al: JAMA (2005); 294(6), 706-715.
- 4) Segal JB, et al: J Gen Intern Med (2000); 15(1), 56-67
- 5) Etminan M, et al: Drug Saf. 2004; 27(11), 757-761
- 6) Roberts HR, et al: Semin Thromb Hemost. (2006); 32 Suppl 1, 32-38

- 7) Ulrich S, et al: Swiss Med Wkly. (2008); 138(7-8), 100-107
- 8) Federici AB, et al: Thromb Haemost (2000); 84(2), 345-349
- 9) Castaman G, Rodeghiero F: Lancet (1994); 343 (8895), 492
- 10) Koenig S, et al: Blood Coagul Fibrinolysis (2008); 19(5), 375-82
- 11) Bishton MJ, et al: Blood (2011); 117(13), 3658-3668
- 12) Fenger-Eriksen C, et al: J Thromb Haemost (2009); 7(7), 1099-1105
- 13) Hapani S, et al: Oncology (2010); 79(1-2), 27-38
- 14) Kharsaw M, et al: (2011); epub ahead of print
- 15) Aster RH, Bougie DW: N Engl J Med (2007); 357(6), 580-587
- 16) Greinacher A, et al: Rev Clin Exp Hematol (2001); 5(3), 166-200; Diskussion 311-312
- 17) Greinacher A, et al: Hamostaseologie (2010); 30(1), 17-18 und 20-28
- 18) Asmis LM, et al: Swiss Medical Forum (2004); 4, 997-1002
- 19) George JN, et al: Ann Intern Med (1998); 129(11), 886-890



PD Dr. med. Lars M. Asmis
Leiter Unilabs Gerinnungslabor Zürich
Zentrum für perioperative Thrombose und Hämostase
Dufourstraße 90
CH-8034 Zürich
00 41 (44) 3 89 88 50
lars.asmis@unilabs.com

Produkte & Services

Paradigmenwechsel in der HI-Viruslastbestimmung

Im Bereich der Infektionsdiagnostik ist vor allem dann, wenn der nachzuweisende Organismus durch immer neue Polymorphismen im Genom variiert und sich damit schlimmstenfalls einer Detektion ganz entziehen kann, ein besonders anspruchsvolles Testformat erforderlich. HI-Viren sind genetisch sehr variabel, da sie als Retroviren nicht nur von Natur aus hohe Fehlerraten im Transkriptionsmechanismus aufweisen, sondern zusätzlich einem starken Selektionsdruck durch Immunsystem und Medikamente ausgesetzt sind. Die „Dual Target Technologie“ erzielt zuverlässigere Testergebnisse bei

genetisch variablen Analyten und erfüllt die strengen Sensitivitätskriterien der Deutschen Leitlinien.

Wie Studien mit dem vollautomatisierten COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test in der neuen Version 2.0 gezeigt haben, ist die Einführung des Dual Target Prinzips hinsichtlich Variantenerkennung und Sensitivität eine deutliche Verbesserung gegenüber der Single Target Detection.¹⁻⁴⁾ Auch im Vergleich mit anderen kommerziellen Assays schneidet der COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test v2.0 mit Dual Target

Detection in puncto Zuverlässigkeit und Präzision am besten ab.⁵⁾

Seit Mai 2011 ist auch der quantitative HIV-1 Test für den COBAS® TaqMan® 48 Analyzer mit manueller High Pure System Probenvorbereitung als Version 2.0 mit Dual Target Detection verfügbar.

Mit dem Dual Target Prinzip können deshalb verlässlichere Testergebnisse erzielt werden, weil zwei unabhängige Zielsequenzen simultan amplifiziert und detektiert werden (Abb 1.):

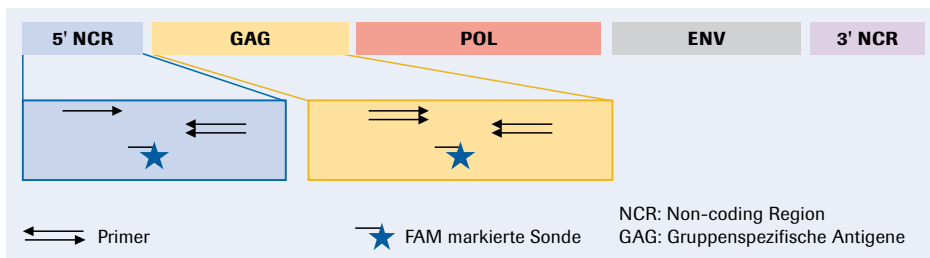


Abb. 1 Dual-Target Amplifikation und Detektion im HIV-1 RNA-Genom

Variantenerkennung

Die PCR-Amplifikate des neuen High Pure System / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test v2.0 entstehen aus konservierten Genbereichen des HIV-1 RNA-Genoms: GAG (Gruppenspezifische Antigene) und 5' NCR (Non-Coding-Region, spätere Long Terminal Repeat Region). Mehrere Primer pro Genregion sorgen zusätzlich für die Erkennung von Genvarianten, und die Mismatchtoleranz wird durch chemisch modifizierte Nukleotide, sowie Temperatur-adaptierte PCR-Zyklen erhöht.

Darüber hinaus hat Roche Diagnostics bereits Ende der 90er-Jahre das *Global-Surveillance-Program* aufgesetzt, um verfügbare HIV-Sequenzen zu sammeln und bei neuen Testentwicklungen auf bekannte Polymorphismen reagieren zu können. Auch bei noch unbekannten Genvarianten ist die voraussichtliche Detektionswahrscheinlichkeit mit einem Dual Target Test viel höher als bei einem Test mit nur einem Nachweistarget.

Gruppe O-Inklusivität

Der COBAS® TaqMan® HIV-1 Test v2.0 erkennt neben den Subtypen A–H der Gruppe M auch HIV-1 Varianten der Gruppe O, die weltweit mit einer Prävalenz von < 1 % vertreten ist.

Hohe Testsensitivität

Ein weiterer Vorteil der zweiten Testversion ist die höhere Sensitivität mit einer Nachweisgrenze von 17 Kopien/ml Plasma. Je niedriger die Nachweisgrenze eines Tests, desto besser ist die analytische Auflösung im niedrigen Konzentrationsbereich und desto höher ist die Sicherheit, eine reale Viruslast wiederzugeben. Die klinische Relevanz derartiger Low-Level-Virämien ist noch ungeklärt. Es gibt Hinweise, dass sie mit hohen Ausgangsviruslasten und kürzerer Dauer eines laufenden Therapie-Regimes assoziiert sind, und dass die Bestimmung von Viruslasten unter 50 Kopien/ml im Rahmen eines verbesserten Therapiemanagements potenziell wertvoll ist.⁶⁾ Aus diesem Grunde definieren die Deutschen Leitlinien den

„Therapieerfolg als das Absinken der Plasmavirämie unter die Nachweisgrenze von 20–50 HIV-RNA Kopien“ und empfehlen für die Viruslastbestimmung „den jeweils sensitivsten verfügbaren Test“.⁷⁾

Fazit

Mit dem Dual Target Prinzip in der 2. Testgeneration erfüllt neben dem vollautomatisierten COBAS® Ampli-Prep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test auch der High Pure System / COBAS® TaqMan® HIV-1 Test die höchsten Sensitivitätsanforderungen der Deutschen Leitlinien. Die Vorteile für den Arzt liegen in einem besseren Management der individuellen Patiententherapie, und der Patient erhält reale Viruslast-Werte als Resultat seiner Compliance und der Therapie.

Literatur

- 1) Sizmann D et al. (2010), J Clin Virol, 49; 41–46
- 2) Scott L et al. (2009), J Clin Mikrobiol, 47; 3400–3402
- 3) Taylor N et al. (2009), Antiviral Therapy, 14; 1189–1193
- 4) Karaci JC et al. (2011), J Clin Mikrobiol, in press
- 5) Bourlet T et al., J Clin Mikrobiol., Vol 49, 2011
- 6) Pascual-Pareja JF. et al. (2010), J Clin Mikrobiol, Vol 48; 1911–1912
- 7) AWMF-S3 Leitlinie 055/001, Kapitel 3; www.awmf-leitlinien.de



Dr. Andrea Hülsen
Produktmanagement
Molekulare Diagnostik
(06 21) 7 59 86 22
andrea.huelsen@roche.com

Produkte & Services

„Fünf auf einen Streich“ für die Blutspendentestung

Über 4,5 Millionen Blutspenden werden in Deutschland jedes Jahr zu lebensrettenden Produkten weiterverarbeitet. Die konsequente Untersuchung des Spenderbluts auf Virusinfektionen wie Hepatitis und HIV hat transfusionsbedingte Infektionsübertragungen durch virale Erreger in den vergangenen Jahren zunehmend reduziert. Ein mehrstufiges Sicherheitsprogramm schützt jeden Blutkonserveneempfänger vor Ansteckung. Sicherheit gewährleistet insbesondere auch die PCR-Technologie, durch die ein direkter Nachweis von Erregern früher als mit immunologischen Methoden möglich ist.

Bei Hepatitis C z.B. ist die virale RNA bis zu acht Wochen vor dem spezifischen Antikörper nachweisbar – eine entscheidende Verkleinerung des sogenannten „Diagnostischen Fensters“.

Um die Versorgung mit Blutprodukten sicherzustellen, stehen die Labore der Blutspendedienste täglich vor der Herausforderung, bis zu mehrere Tausend Blutspenden schnellstmöglich mit der PCR zu testen und freizugeben. Dabei darf auch unter Zeitdruck nie die Sicherheit zu kurz kommen. Speziell für diese Anforderungen hat Roche das cobas s 201

System entwickelt, das den gesamten Arbeitsablauf automatisiert.



Durch die Verwendung der innovativen **cobas® TaqScreen MPX Tests** an diesem System können mehrere virale Erreger in einem Ansatz nachgewiesen werden.

So detektiert der **cobas® TaqScreen MPX Test Version 2.0**, der seit Juni 2011 verfügbar ist, gleichzeitig die folgenden 5 Parameter:

- HCV
- HBV
- HIV-1 Gruppe M
- HIV-1 Gruppe O
- HIV-2

Damit bietet dieser Multiplextest in einem Ansatz das umfangreichste Parameterspektrum im Bereich der Blutspendentestung. Die Verwendung von 4 Farbstoffen (Multi-Dye-Technologie) in der neuen Testversion ermöglicht erstmals eine direkte Differenzierung der Viren, d.h. im Falle eines positiven Nachweises wird die Information, um welchen Erreger es sich handelt (HCV, HIV oder HBV) gleich mitgeliefert. Die bisher notwendige

Virusdifferenzierung mit separaten Tests entfällt – eine wesentliche Vereinfachung im Arbeitsablauf! Einhergehend mit dieser Optimierung des Workflows konnte durch eine Verbesserung der Sensitivitäten für die einzelnen Parameter die Sicherheit der Testung mit der 2. Generation des **cobas® TaqScreen MPX Testes** weiter erhöht werden. Ein weiterer Assay für das **cobas s 201 System** nutzt ebenfalls die Multi-Dye-Technologie: Der **cobas® TaqScreen DPX Test** zur gleichzeitigen Detektion von HAV (qualitativ) und Parvovirus B19 (quantitativ).

Die Kombination der zwei PCR Multiplex Tests erlaubt die vollautomatische Bestimmung der folgenden Erreger am **cobas s 201 System** ohne die Notwendigkeit einer weiteren Virusdifferenzierung:

- HCV
- HIV
(inkl. HIV-1 Gruppe O und HIV-2)
- HBV
- HAV
- Parvovirus B19

Mit dieser Prozessoptimierung leistet Roche einen weiteren wichtigen Beitrag zur Sicherheit und Effizienz der Blutspendentestung.

Roche wird die ersten Evaluierungsergebnisse dieser **cobas® TaqScreen Tests** im Rahmen eines Symposiums am 29. September bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) in Hannover vorstellen – dazu sind alle Interessierten herzlich eingeladen. Dieses Symposium findet um 12:45 Uhr statt und kann ohne Voranmeldung besucht werden.



Dr. Helmut Koch
Produktmanagement
Molekulare Diagnostik
(06 21) 7 59 46 99
helmut.koch@roche.com

Produkte & Services

Neues Herzinsuffizienz-App: ein zeitgemäßer Service

Das von Roche unterstützte „Herzinsuffizienz pocketcard Set“ liefert kompakt und übersichtlich wichtige Erläuterungen zu Klinik, Diagnostik und Therapie bei Herzinsuffizienz und ist bei Ärzten überaus geschätzt. Ab sofort steht dieses Informationsformat mit aktualisierten, leitliniengerechten Inhalten auch als App für das iPhone zur Verfügung. Roche bietet diesen Download als kostenlosen Service an.

Das App enthält z.B. Diagnosealgorithmen. Die interaktive Aufbereitung des Algorithmus zur akuten Herzinsuffizienz erlaubt die Eingabe individueller Patientenwerte und gibt, basierend darauf, Hinweise auf weitere diagnostische oder therapeutische Schritte. Nutzen Sie dieses „Wissen im Taschenformat“ und lassen Sie sich und Ihre Kollegen bei der Begleitung der Patienten unterstützen!



Dr. Uta Neisen
Medizinisches Marketing
Labordiagnostik
(06 21) 7 59 65 98
uta.neisen@roche.com

Vom Mikroskop zum Bildschirm

Die wachsende Komplexität neuer Nachweistests und -technologien in der Gewebediagnostik schafft einen enormen Bedarf an hochentwickelten Instrumenten für die Analyse und Beurteilung der Präparate. Die digitale Pathologie ist ein wichtiges Werkzeug, um die gestiegenen Leistungsanforderungen an moderne Pathologielabore zu unterstützen. Glasobjektträger mit dem zu untersuchenden Gewebematerial werden eingescannt und digitalisiert. Der Pathologe stellt die Diagnose nicht mehr über den Blick durch das Mikroskop sondern auf einen Computerbildschirm. Integrierte Bildanalysealgorithmen unterstützen die Ergebnisinterpretation. Die virtuellen Präparate können schnell und unkompliziert weitergeleitet werden, entscheidend z.B. bei der Notwendigkeit einer Zweitmeinung. Roche Diagnostics bietet mit den neuen Produkten VENTANA iScan Coreo Au und VENTANA Virtuoso ab sofort eine Komplettlösung für die Digitale Pathologie: von der vollautomatischen Gewebefärbung, über das schnelle Scannen von Objektträgern, bis hin zu digitalen Patientenberichten.

Die Produkte der Digitalen Pathologie umfassen

- den Slide Scanner VENTANA iScan Coreo Au
- die Bildmanagementsoftware VENTANA Virtuoso, mit einer Schnittstelle zum Labor-Informationssystem (LIS).
- die Algorithmen zur automatischen Auswertung

VENTANA iScan Coreo Au

VENTANA iScan Coreo Au ist die Basis für die komplette Digitalisierung aller Gewebeschnitte im Pathologielabor. Das System scannt vollautomatisch und scharf bis zu 160 gefärbte Präparate in einem Lauf und digitalisiert die Aufnahmen mit hoher Qualität. Vier verschiedene optische Objektive für die jeweils gewünschte Bildauflösung stehen zur Verfügung.

Die Technologie des Slide Scanners ersetzt nicht nur das herkömmliche Mikroskop, sondern treibt über zusätzliche Funktionalitäten die Telepathologie entscheidend



voran. VENTANA iScan Coreo Au Live ermöglicht die Bildbetrachtung über das Internet. Die für die Fernbefundung angefragten Teilnehmer bedienen den Scanner über die Internet Remote Kontrolle und navigieren über den eingelegten Objektträger. Auch bei einem gefrorenen Schnellschnitt meistert der Scanner mit einem leistungsfähigen Autofokus die Unebenheiten des Gewebes und unterstützt damit die Remote Prüfung von Gefrierschnitten. Mit VENTANA iScan Coreo Au entfällt der zeitaufwendige und potenziell fehlerbehaftete Probenversand, eine Konsultation von Kollegen und die Zusammenarbeit mit anderen Instituten erfolgt weltweit und in Echtzeit am digitalen Bild.

Darüber hinaus ist der iScan Coreo Au auch zum Volumenscannen (Z-Stacking) dicker Proben inklusive der Erfassung multipler Bilder der Z-Ebene geeignet. Bis zu 15 Ebenen innerhalb einer Gewebeprobe können gescannt werden. Wie an einem realen Mikroskop begutachtet der Pathologe die räumliche Dimension des Gewebes.

VENTANA Virtuoso

VENTANA Virtuoso ist eine Bildmanagementsoftware, die alle Schritte von der Bildbetrachtung bis hin zur Erstellung individueller Patientenberichte einschließt und die Integration der digitalen

Pathologie in den Workflow des Labors ermöglicht. VENTANA Virtuoso enthält ein umfassendes Rollen- und Berechtigungskonzept, um der üblichen arbeitsteiligen Arbeitsweise in pathologischen Instituten zu genügen.

Die intuitive Benutzeroberfläche macht die Analyse und die Bearbeitung der Bilder einfach. Alle Proben können vom Anwender mit Kommentaren versehen, in einer Datenbank gespeichert und zur Erstellung digitaler Patientenberichte aufgerufen werden. Barcodes auf den Objektträgern werden von der Software erkannt, die gescannten Objektträger lassen sich schnell dem Patienten zuordnen. Die arbeitsaufwendige „Fallzusammenstellung“ entfällt, das erleichtert den Workflow.

Mit VENTANA Virtuoso können Abmessungen von relevanten Gewebearealen einfach notiert, sowie Kommentare zu den Objektträgerbildern hinzugefügt und gespeichert werden. Mit der Tracking Funktion gelingt die komfortable Wiederfindung zuvor betrachteter Bereiche in den Übersichtsbildern von Objektträgern.

Mit Hilfe der auf VENTANA Virtuoso 5.1 Software basierenden Algorithmen für das gesamte Brustpanel (ER, PR, HER2 neu 4B5, Ki-67, p53) und für DNA Plo-

idy (Test zur Messung des DNA-Gehaltes in Tumorzellen) können Assays digital ausgewertet und Färbeergebnisse objektiv quantifiziert werden. Die Auswertung per Sichtkontrolle durch den Menschen unterliegt naturgemäß einer gewissen Variabilität. Spezielle Software Algorithmen sichern eine hohe Konsistenz und Genauigkeit der Ergebnisse.

PathXchange

Die Internet Plattform PathXchange (www.pathxchange.org) ist ein kostenfreies, professionelles Networking- und Ausbildungsportal für die digitale

Pathologie, welches von Roche betrieben wird. Es hat z.Zt. ca. 14 000 Benutzer aus 160 Ländern und bietet rund um die Uhr den Zugang zu einer Expertengemeinschaft. Fragen und Meinungen zu Patientenfällen können anonymisiert diskutiert und seltene Fälle einem breiten Expertengremium vorgestellt werden. Es besteht die Möglichkeit, Fälle z.B. gezielt nach Gewebetyp zu durchsuchen, Microsites für Institutionen zu erstellen und digitale Pathologieinhalte zu teilen. Die Webseite eignet sich auch vorzüglich als E-learning Portal für die Ausbildung von Studenten.



Dr. Stephanie Bohnert
Produktmanagerin
Roche Tissue Diagnostics
(06 21) 7 59 42 14
stephanie.bohnert@roche.com

Produkte & Services

Montag, 20:15 Uhr: Roche Systeme als Filmstars

In US-amerikanischen Krimiserien hat sich die moderne Labordiagnostik, allen voran die DNA-Analytik, als wahrer Protagonist etabliert. Mehrmals in der Woche kann der Fernsehzuschauer erleben, wie Untersuchungen von Körperflüssigkeiten oder Körperpartikeln dem Verbrechen das Handwerk legen. Auch in Deutschland ist dieser Trend angekommen – allen voran bei der Sat.1-Serie „Der letzte Bulle“. Das gerichtsmedizinische Labor der Sendung ist zu großen Teilen mit Roche-Geräten ausgestattet.

Die Story

Ende der 80er-Jahre erleidet der junge Polizist Mick Brisgau bei einem Einsatz einen Kopfschuss und fällt ins Koma. Als er 20 Jahre später wieder erwacht, überrascht ihn eine neue Welt: Seine kleine Tochter ist mittlerweile erwachsen, seine Frau mit dem Rechtsmediziner der Polizeidienststelle liiert. Von DNA-Analyse und Internet hat Brisgau noch nie gehört. Er misstraut neuen Ermittlungsmethoden und -technologien zutiefst und hält lieber an Altbewährtem fest. Dies ist die Grundidee der Serie „Der letzte Bulle“, die mittlerweile als erfolgreichste Sat.1-Serie in zweiter Staffel läuft. Symbolisch für die moderne Welt steht unter anderem die innovative Labordiagnostik: Das forensische Labor spielt eine zentrale Rolle und kommt in jeder Folge vor.



Roche Systeme im Labor der SAT1-Serie „Der letzte Bulle“

„Modernste, hochwertige Ausstattung sehen wir als einen unserer Erfolgsfaktoren. Das grenzt uns von vielen anderen TV-Eigenproduktionen ab“, sagt Götz Harmel, Produktionsleiter der Serie. „Für die zweite Staffel wollten wir daher das für den Serienplot so wichtige Labor weiter aufwerten. Es sollte realistisch und detailgetreu aussehen.“ Gesagt, getan: Die Produktionsfirma fragte alle großen Anbieter von Laborsystemen in Deutschland an – und hat mit Roche Diagnostics den am besten geeigneten Partner gefunden. „Die Geräte gehören zu den fortschrittlichsten am Markt, sind technisch hochinnovativ. Und das sieht man ihnen auch an – was fürs Fernsehen eine nicht unwesentliche Rolle spielt“, so Harmel.

Zukunftsmarkt Rechtsmedizin

Nach der Anfrage durch die Produktionsfirma Granada vergingen gerade einmal vier Wochen, bis insgesamt fünf Roche-Geräte einsatzbereit im Filmstudio standen. Die Anwendungsgebiete der Systeme für molekulare Analysen wurden in der Serie zum Teil mit künstlerischer Freiheit erweitert. Typische Anwendungen in „Der letzte Bulle“ sind beispielsweise DNA-Analysen von Haaren und Hautpartikeln. Auch einen Vergleich von Öls Spuren hat es schon gegeben, mit dessen Hilfe das Tatauto erfolgreich ermittelt werden konnte. In der Praxis werden die Systeme GS junior und LightCycler® 480 noch nicht für rechtsmedizinische Aussagen eingesetzt. „Prinzipiell erlauben sie aber Anwen-

dungen, die für solche Fragestellungen relevant sind“, erklärt Dr. Andreas Hein, Leiter Applied Science Marketing bei der Roche Diagnostics Deutschland GmbH. PCR und Sequenzierung sind grundlegende forensische Methoden, daher kann Roche Diagnostics mit ihren Kernkompetenzen auf diesem Gebiet auch für die Rechtsmedizin ein interessanter Partner sein.

Bei diesem Engagement handelt es sich nicht um ein Product-Placement – denn weder sind Logos der Geräte oder der Firma sichtbar, noch bezahlt Roche für den Einsatz der Systeme. Im Gegenteil: Da die Produktionsfirma die Geräte ausgeliehen hat, stellt Roche eine entsprechende Leihgebühr in Rechnung.

Roche Systeme am Set

- **GS Junior System:** Kompaktes, bedienerfreundliches Next Generation Sequenziersystem, mit den ungefähren Ausmaßen eines Laserdruckers. Es sequenziert über 35 Millionen Basen in nur 10 Stunden. Die durchschnittliche Leselänge beträgt 350 – 400 Basenpaare. Die Technologie des Systems erlaubt Anwendungen, die mit der traditionellen Sanger-Sequenzierung nicht möglich bzw. zu kostenaufwendig waren, z.B. humangenetische Applikationen für die Onkologie, die Transfusionsmedizin und die Infektiologie.
- **LightCycler® 480 System:** Real-Time-PCR Plattform für den mittleren bis hohen Probendurchsatz im 96- oder 384-well-Mikrotiterplattenformat. Das System ermöglicht für genetische Fragestellungen alle derzeit gängigen Applikationen im Umfeld Nukleinsäurequantifizierung, inklusive hochauflösender Schmelzkurvenanalysen. Systemreagenzien und funktionsgetestete Assays sichern hochqualitative Ergebnisse. Das System ist LIS-fähig und kann von Beladerobotern bedient werden.
- **cobas e 411 System:** Vollautomat für die heterogene Immunologie auf Basis der bewährten ECL-Technologie. Ca. 80 Parameter stehen zur Verfügung. Das **cobas e 411** System bietet weite Messbereiche und hohe Sensitivitäten mit kurzen Inkubationszeiten von 9 bzw. 18 Minuten.

Die **cobas e** pack Reagenzkassetten gewährleisten lange Reagenzhaltbarkeiten und sicheres Reagenzhandling. Das System eignet sich besonders für Labore mit kleinem bis mittelgroßem Durchsatz.



Henning Baum als Mick – „Der letzte Bulle“



Robert Lohr als Rechtsmediziner Roland Meisner

- **cobas c 311 System:** System mit Fotometrie, ISE und verschiedenen turbidimetrischen Technologien für die klinische Chemie. Das **cobas c 311** System bietet mit mehr als 100 Methoden kleinen bis mittelgroßen Laboren ein breites Parameterspektrum. Die dazugehörigen **cobas c** pack Reagenzkassetten garantieren lange Reagenzhaltbarkeiten sowie sicheres Reagenzhandling.
- **Reflotron® Plus System:** Mobiles, handliches Gerät mit Teststreifen für die quantitative Bestimmung von 17 klinisch-chemischen Parametern. Als Probenmaterialien eignen sich Vollblut, Serum und Plasma. Die Ergebnisse liegen innerhalb von zwei bis drei Minuten vor.

Die Entscheidung, Roche-Systeme auf so ungewöhnliche Weise zu platzieren, haben Dr. Andreas Hein und seine Kollegen nicht bereut: „Die Serie erlaubt uns, bei einem breiten Publikum Interesse für die moderne Labordiagnostik und für unsere Produkte zu wecken. Sollte sich Sat.1 zur Produktion einer weiteren Staffel entscheiden, werden wir die Leihfrist gerne verlängern. Eine entsprechende Anfrage liegt uns bereits vor.“



Dr. Andreas Hein
Leiter
Applied Science Marketing
(06 21) 7 59 38 97
andreas.hein@roche.com

Produktnews

Übersicht über Neueinführungen und Produktverbesserungen



Produktlinie	Produkt	Systemplattform	Anwendungszweck / Produktverbesserung	N / U*	Status
Klinische Chemie	cobas c 702	cobas® 8000 modular analyzer series	Hochdurchsatzmodul mit automatischer Reagenznachladefunktion	N	verfügbar
	Bilirubin direkt, Gen. 2	cobas® modular platform: cobas c 311 / cobas c 501 / cobas c 502 / cobas c 701	Verbesserte Spezifität Verbesserte Kontrollwiederfindung Verringerte Lipämie-Interferenz	U	verfügbar
Immunologie	Elecsys® HE 4	cobas® modular platform: cobas e 411 / cobas e 601 MODULAR® <E 170> Elecsys® 2010	Parameter zur Unterstützung der Diagnose und zur Abschätzung des Therapieerfolges bei Ovarialkarzinom	N	verfügbar
	Elecsys® Vitamin D total		Bestimmung von Vitamin D ₂ und D ₃ zur Überprüfung des Vitamin D-Status bei Erwachsenen	N	verfügbar
	Elecsys® CMV Aviditätstest		Differenzialdiagnose bei Verdacht auf CMV-Infektion	N	verfügbar
	Elecsys® PAPP-A/ Elecsys® βhCG		Ersttrimesterscreening zur Abschätzung des Risikos für Down-Syndrom	N	verfügbar
	Elecsys® PTH 1-84		Bestimmung von biologisch aktivem PTH im Zusammenhang mit Knochenstoffwechselerkrankungen	N	August 2011
Molekulare Diagnostik	cobas® TaqScreen MPX Test, Version 2.0	cobas s 201 System	Blutspendentestung: Paralleler qualitativer Nachweis von HCV, HBV, HIV-1 Gruppe M, HIV-1 Gruppe O und HIV-2 aus Plasma	U	verfügbar
	COBAS® Ampliprep/ COBAS® TaqMan® CMV Test	COBAS® Ampliprep/ COBAS® TaqMan®	Quantitativer Nachweis des Cytomegalie-Virus aus Plasma	N	verfügbar
	COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, Version 2.0	COBAS® Taqman 48 mit manueller High Pure System Probenvorbereitung	Quantitativer Nachweis von HIV-1 mit der Dual Target Technologie. Bessere Variantenerkennung und höhere Sensitivität	U	verfügbar
	cobas KRAS Mutation Kit	cobas z 480	Qualitativer Nachweis von KRAS Mutationen aus metastasierendem Kolorektalkarzinom. Größere Mutationsabdeckung und schneller Workflow.	N	Juli 2011
	cobas Probenvorbereitungskit	manuell	Zur Extraktion von DNA aus FFPE-Material sowie zur Vorbereitung des Einsatzes der cobas® KRAS, BRAF und EGFR Mutations Kits. Wenig Ausgangsmaterial bei sehr hoher Ausbeute und schnelle Aufreinigungszeit	N	Juli 2011
Gewebe-diagnostik	VENTANA Digitale Pathologie	VENTANA iScan Coreo Au	Vollautomatischer Slide Scanner	N	verfügbar
		VENTANA Virtuoso	Bildmanagementsoftware für alle Schritte von der Bildbetrachtung bis hin zur Erstellung maßgeschneiderter Patientenberichte. Schnittstelle zum LIS.	N	verfügbar

* N = Neueinführung / U = Umstellung

Prostatakarzinom: Prognostischen Biomarkern auf der Spur

Professor Dr. Sven Perner, Martin Braun, Universitätsklinikum Bonn

„Prostatakarzinom“ lautet die häufigste Tumordiagnose bei Männern in der westlichen Welt. Auch wenn Prostatakarzinome zu den führenden tumorbedingten Todesursachen gehören, bedarf längst nicht jeder neu diagnostizierte Tumor einer akuten klinischen Intervention. Denn im Gegensatz zu vielen anderen soliden Tumoren, wie z.B. dem Lungen- oder Pankreaskarzinom mit rapidem Verlauf und durchweg schlechter Prognose, sind viele Prostatakarzinome auch unbehandelt nicht letal. Man unterscheidet zwischen den seltenen *signifikanten* Prostatakarzinomen mit aggressivem Krankheitsverlauf und den viel häufigeren *insignifikanten* Prostatatumoren, welche erst nach vielen Jahren oder gar nicht klinisch in Erscheinung treten (Abb. 1). Patienten mit einer insignifikanten Erkrankung sterben eher mit, als an einem Prostatakarzinom. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung liegt auf der Hand. Wir benötigen prognostische Werkzeuge, um diese Tumortypen frühzeitig zu differenzieren.



Zu Beginn der 80er-Jahre wurde der Nachweis des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum eingeführt. PSA ist für den Einsatz in der Verlaufskontrolle (Nachsorge) von Tumorpatienten etabliert und klinisch wertvoll. Zusätzlich hat der Marker – trotz eingeschränkter klinischer Sensitivität und Spezifität – aufgrund seiner Organspezifität Eingang in die Früherkennungsuntersuchungen gefunden und wird zum Screening auf Prostatakarzinome eingesetzt. Dies führte zu einer Zunahme der Inzidenz dieser Erkrankung.

PSA-Werte geben nur sehr eingeschränkte Hinweise auf die Malignität und somit auf die Prognose eines Prostatakarzinoms. Verschiedene Auswertemodi zur Erhöhung der Spezifität, wie die Bestimmung der Ratio aus freiem PSA und Gesamt-PSA bzw. die Bestimmung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit stehen zur Verfügung. Groß angelegte Längsschnitt-Studien aus Nordamerika und Europa kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen, ob ein PSA-Screening sinnvoll ist,¹⁾ ein signifikanter Überlebensvorteil durch ein Screening konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Auch die Biopsie, die durchgeführt werden soll, wenn der PSA-Wert einen festgelegten Wert überschreitet, liefert heute nur eingeschränkte prognostische Daten. In den klinischen Alltag haben bisher ausschließlich Biomarker zur *Diagnosesicherung* am Biopsiematerial (z.B. AMACR, PSMA und FASN) Einzug gefunden.

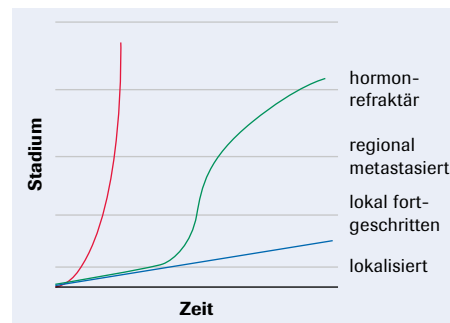


Abb. 1 **Prostatakarzinome mit unterschiedlichem klinischen Verlauf:** Während die meisten Prostatakarzinome einen sehr langsamen Progress aufweisen und sich lebenslang als indolent erweisen (blaue Linie), können einige Prostatakarzinome nach initial sehr langsamer Progressphase in ein rapide progredientes Stadium übergehen und ohne Intervention zur lebensbedrohlichen Erkrankung werden (grüne Linie). Nur sehr wenige Prostatakarzinome haben von Beginn an einen sehr rapiden klinischen Verlauf mit infauster Prognose (rote Linie).

Die Chancen der Früherkennung einerseits, und die Risiken einer „Übertherapie“, mit ihren möglichen gravierenden Nebenwirkungen andererseits, sind daher sorgfältig gegeneinander abzuwägen. Aufgrund dieser unbefriedigenden Situation ist der Bedarf an prognostischen Biomarkern für Prostatakarzinome hoch.

Rekurrierende Genfusionen, Suppres-sorgene, microRNAs und SNPs

Die aktuellen Forschungsansätze profitieren vom technologischen Fortschritt. Denn moderne molekulare Hochdurchsatzverfahren, wie z.B. SNP- und CGH-Arrays, cDNA-Expressionschips oder das Deep-Sequencing ermöglichen eine effiziente und detaillierte Analyse vieler Patientenproben in kurzer Zeit. Zahlreiche Studien konnten damit interessante prognostische Biomarker-Kandidaten identifizieren.

Vielpersprechend ist die Entdeckung *rekurrerender Genfusionen* im Prostatakarzinom, welche bestehende Paradigmen herausforderte: Bislang ging man davon aus, dass solche Chromosomenveränderungen vor allem in hämatologischen und mesenchymalen Malignomen und nur zu einem kleinen Prozentsatz in den viel häufigeren epithelialen Tumoren vorkommen.²⁾ Das Philadelphia-Chromosom z.B. ist als chimäres Fusionsonkogen Ursache der chronisch myeloischen Leukämie. Die am häufigsten nachgewiesene Genfusion im Prostatakarzinom findet auf Chromosom 21 zwischen dem androgen-regulierten Gen *TMPRSS2* und dem Onkogen *ERG* statt. Trotz zahlreicher retrospektiver Studien ergaben sich bislang keine konsistenten Assoziationen zwischen dieser Chromosomenaberration und klinisch relevanten Endpunkten.³⁾ Allerdings scheinen die Genfusion, die ein überexprimiertes Onkogen induziert und der parallele Verlust des Tumorsuppressorgens *PTEN* eine Rolle in der Progression des Prostatakarzinoms zu spielen, da das Resultat eine gesteigerte Zellproliferation wäre.^{4, 5)} Ein großer praktischer Vorteil ist, dass sich bei vorhandener Genfusion deren Produkt auf Transkripteleva auch im Urin nachweisen lässt. In einer unselektionierten Kohorte konnten mit diesem Ansatz Prostatakarzinome mit einer Sensitivität von 40 % und nahezu 100 %iger Spezifität diagnostiziert werden.^{6–9)} Diese Entdeckung birgt das Potenzial für einen Parameter, der – zusätzlich zum PSA – für das nicht-invasive Screening eingesetzt werden könnte. Ein entsprechender kom-

merziell verfügbarer, Urin-basierter Test befindet sich derzeit in der Entwicklung.

- **AMACR:** Alpha-methylacyl-CoA Racemase, Enzym des Fettsäure-Stoffwechsels
- **PSMA:** Prostate specific membrane antigen, involviert in der neuroendokrine Regulation des Prostatawachstums und die Zelldifferenzierung
- **FASN:** Fatty acid synthase, Enzym des Fettsäure-Stoffwechsels
- **SNP-Array:** Plattform zum Nachweis von Single Nucleotide Polymorphisms
- **CGH-Array:** Comparative Genomic Hybridization zum Nachweis von Variationen in der Kopienanzahl von Genen
- **cDNA:** complementary DNA, synthetisiert aus RNA mittels reverser Transkriptase
- **Deep Sequencing:** Modernes Hochdurchsatz-Sequenzierungsverfahren zur Bestimmung der Nukleotidabfolge der DNA oder RNA
- **TMPRSS2:** Transmembrane protease serine 2, ist als transmembranärer Zellrezeptor in zahlreiche physiologische und pathologische Prozesse involviert.
- **ERG:** Ets-related Gene, Proto-Onkogen aus der Familie der ETS-Gene
- **P TEN:** Phosphatase and Tensin homolog. Multifaktorielle Phosphatase, die in der Signalübertragung eine Rolle spielt.
- **PITX2:** Pituitary homeobox 2. Das Gen codiert für ein Protein, das als Transkriptionsfaktor an der terminalen Zelldifferenzierung beteiligt ist.

Ein weiterer vielversprechender Biomarker-Kandidat ist das potenzielle *Tumorsuppressorgen* **PITX2**, welches bei verschiedenen Tumorentitäten deaktiviert ist, d.h. seinen Suppressoraufgaben nicht mehr nachkommen kann.¹⁰⁾ Ursache der Deaktivierung ist die Methylierung des Gens. Infolge dessen liegt PITX2 innerhalb des Chromosoms in einer sehr kompakten Form vor und kann nur noch schwer abgelesen werden. Dies wiederum führt zu einer regulatorischen Unterdrückung der physiologischen tumorsuppressiven Genfunktion. Auch beim Prostatakarzinom treten Tumorzidive früher und häufiger auf, wenn das PITX-Gen methyliert ist.^{11–13)} PITX2 ist dabei ein unabhängiger prognostischer Faktor. PITX2 könnte sich neben bestehenden Stratifizierungsparametern im Biopsiegewebe als Biomarker für das Prostatakarzinom eignen und mittels einer kommerziell verfügbaren GeneChip-Diagnostikplattform bestimmen lassen.

Nicht nur Gene und Proteine wurden beschrieben, welche als vielversprechende

Biomarker zukünftig Therapieentscheidungen beim Prostatakarzinom unterstützen könnten. Vor einigen Jahren entdeckte man microRNAs, denen vor allem genregulatorische Funktionen zugesprochen werden.^{14, 15)} MicroRNAs sind sehr stabile Moleküle, welche sich nicht nur im Gewebe, sondern auch im Urin und Serum detektieren lassen. Allerdings sind einzelne microRNAs in einer Vielzahl von Tumoren dysreguliert, was den Einsatz als spezifischen Parameter limitiert. Vor dem Hintergrund einer gesicherten Prostatakarzinomdiagnose könnten microRNAs jedoch bald für die Prognose des Patienten wertvoll werden.^{16–18)}

Auch die sogenannten **SNPs** fanden Einzug in die Reihe der aussichtsreichen Kandidaten beim Prostatakarzinom. SNPs sind häufige genomische Einzel-Nukleotid-Variationen innerhalb einer Population. Beim Prostatakarzinom wurden bisher über 30 SNPs beschrieben, die mit einem signifikant erhöhten Risiko zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms^{19, 20)} und mit einem aggressiveren Phänotyp assoziiert sind. SNP-basierte Tests zur Risikostratifizierung sind noch nicht marktreif. Da SNPs Veränderungen in der Keimbahn darstellen und in bioptisch leicht zugänglichem Gewebe (z.B. periphere Blutlymphozyten oder Mundschleimhautgewebe) nachweisbar sind, bergen sie ein hochinteressantes prognostisches Potenzial. Man könnte frühzeitig – lange vor der Manifestation des Prostatakarzinoms – eine engmaschige Vorsorge einleiten.

Fazit

Zahlreiche Hoffnungsträger für prognostische Biomarker sind identifiziert, welche zukünftig zur Entscheidungsfindung bei der adäquaten Behandlung eines Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom beitragen könnten. Allerdings stehen vor allem unabhängige prospektive Studien an großen, klinisch umfas-

send charakterisierten Kohorten aus. Deshalb ist beim Prostatakarzinom auf dem Gebiet der Biomarker-gesteuerten personalisierten Medizin derzeit noch Zurückhaltung geboten.

Höchstwahrscheinlich wird es am Ende kein einzelner Biomarker sein, sondern eine Kombination aus verschiedenen Parametern, welche zum Zeitpunkt der Diagnose oder gar schon vor der klinischen Manifestation eines Prostatakarzinoms die exakte Prognose erlaubt bzw. eine individuelle Therapieentscheidung steuert.

Literatur:

- 1) Studer UE et al: Urologic Oncology (2010); 28, 668-669
- 2) Mitelman F et al: Nat Rev Cancer (2007); 7(4), 233-245
- 3) Tomlins SA et al: Eur Urol (2009); 56(2), 275-286
- 4) Carver et al., Nat Genet (2009); 41(5), 619-624
- 5) King et al., Nat Genet (2009); 41(5), 524-526
- 6) Rice KR et al: Clin Cancer Res (2010); 16(5), 1572-1576
- 7) Nguyen PN et al: Eur Urol (2011); 59 (3), 407-414
- 8) Hessels D et al: Clin Cancer Res (2007); 13(17), 5105-5108
- 9) Laxman B et al: Neoplasia (2006); 8(10), 885-888
- 10) Duffy MJ et al: Eur J Cancer (2009); 45(3), 335-346
- 11) Banezz LL et al: J Urol (2010); 184(1), 149-156
- 12) Schatz P et al: J Mol Diagn (2010); 12(3), 345-353
- 13) Weiss G et al: J Urol (2009); 181(4), 1678-1685
- 14) Inui M et al: Nat Rev Mol Cell Biol (2010); 11(4), 252-263
- 15) Croce CM et al: Cell (2005); 122(1), 6-7
- 16) Leite KR et al: J Urol (2011); 185(3), 1118-1122
- 17) Bao BY et al: Clin Cancer Res (2011); 17(4), 928-936
- 18) Moltzahn F et al: Cancer Res (2011); 71(2), 550-560
- 19) Gudmundsson J et al: Nat Genet (2009); 41(10), 1122-1126
- 20) Al Olama AA et al: Nat Genet (2009); 41(10), 1058-1066



Prof. Dr. Sven Perner



Martin Braun

Prof. Dr. Sven Perner
Direktor Institut für
Prostatakarzinom-Forschung
und Martin Braun

Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53127 Bonn
(02 28) 28 71 53 23
sven.perner1972@gmail.com

„Die Zukunft des Faches hängt am Dialog“

Vor welchen Herausforderungen steht die Labormedizin? Wie kann man sie bewältigen? Und welche Voraussetzungen sind dafür nötig? Diese Fragen standen im Mittelpunkt der Podiumsdiskussion „Laboratoriumsmedizin – Quo Vadis?“, die am 8. Juni im Rahmen der Roche Tage 2011 das Symposium „Diagnostik im Dialog LIVE“ einläutete. Rund 250 Gäste waren erschienen. Der Schirmherr des Symposiums Prof. Dr. Rudolf Tauber und der Moderator der Diskussionsrunde Helmut Laschet begrüßten sieben weitere Gesprächspartner aus unterschiedlichen Bereichen des Gesundheitsmarktes. Fünf Aspekte sind für die nachhaltige Weiterentwicklung der Labormedizin von besonderer Bedeutung – so das einheitliche Resümee der Experten.

Dialog mit Klinikern intensivieren

Die Labormedizin ist integraler Bestandteil der Patientenversorgung und wird dies auch in Zukunft bleiben. Leistungsfähige Labordiagnostik umfasst nicht nur im Sinne einer technischen Dienstleistung die Erstellung qualitätsgesicherter Messwerte – essenziell ist der Dialog mit den Ärztinnen und Ärzten aus Klinik und Praxis. Damit dies auf Augenhöhe geschieht, benötigt die Labordiagnostik auch zukünftig ausreichend *medizinische* Qualifikation. Labormediziner mit ihren spezifischen Kernkompetenzen müssen sich als Berater der behandelnden Ärzte etablieren: Welche Marker bringen einen tatsächlichen Mehrwert für den Patienten? Welche Konsequenzen leiten sich aus den Messwerten ab? Ergänzend ist zu fordern, dass Labormediziner durch Integration in das Patientenmanagement die diagnostischen Bedürfnisse der Klinik kennen und nutzenstiftende Weiterentwicklungen anstoßen.

Der Dialog zwischen Labor und Klinik findet individuell initiiert bereits statt. Er muss jedoch systematisiert und intensiviert werden, denn zukünftig werden beide Bereiche nicht nur gemeinsam die Diagnostik leisten, sie werden vor allem unter dem Aspekt der Personalisierten Medizin und der Begleitdiagnostik (companion diagnostics) vermehrt auch



gemeinsam Therapieentscheidungen treffen.

Sektorale Grenzen überwinden

Alle Bereiche der *In-vitro*-Diagnostik profitieren vom fachübergreifenden Austausch. Die integrierte Verzahnung ist deshalb sowohl für die einzelnen Fachbereiche, als auch für die Behandlung der Patienten von Vorteil. Medizinische Fragestellungen beispielsweise in der Onkologie oder der Infektiologie betreffen die Labormedizin ebenso wie die Pathologie und/oder die Mikrobiologie. Mitunter überlappen auch Parameter (z.B. MRSA) und Methoden (Sequenzierung, PCR) sowie die Anwendbarkeit von Biomarkern (z.B. in der Onkologie). Indem man Fach- und andere sektorale Grenzen überwindet, ein breit gefächertes Spezialistentum aufbaut, Interdisziplinarität zwischen den Fächern fördert sowie unterschiedliche Krankenhäuser und Labore miteinander vernetzt, wird die Labormedizin zukunftsweisende Antworten auf sozioökonomische, technische und medizinische Problemstellungen finden.

Vielfalt der Strukturen erhalten

Die labormedizinische Landschaft in Deutschland ist vielfältig. Es gibt niedergelassene Labore unterschiedlicher Größe, Laborverbünde, universitäre Einrichtungen, Krankenhauslaboratorien und Zusammenschlüsse von Universitäts- und Krankenhauslaboren. Diese Vielfalt ist Zeichen einer gesunden Entwicklung und eine sehr gute Voraussetzung, um unterschiedliche Kundenanforderungen zu bedienen. Es ist wichtig, diese Vielfalt zu erhalten. Viele kleinere, niedergelas-

sene Labore haben die Konsolidierungswelle überlebt und entwickeln derzeit neue Konzepte, um sich auf dem Markt zu behaupten – somit stehen die Chancen für den Erhalt der Laborvielfalt gut.

Innovationen schneller zulassen

Wesentlich für die Zukunftsfähigkeit der Labormedizin ist, dass neue Erkenntnisse aus Forschung und Entwicklung deutlich zügiger als bisher in die Routineanwendung kommen. Dazu müssen Zulassungsverfahren für Innovationen beschleunigt werden, damit für Ärzte und Patienten der potenzielle Zusatznutzen neuartiger Parameter oder Methoden früher sichtbar wird – auch wenn die anfängliche Datenbasis noch nicht das wünschenswerte Ausmaß erreicht hat. Hierzu ist die Labormedizin aufgefordert, in einen gesellschaftspolitischen Diskurs mit der Politik zu treten, denn Innovationen dürfen nicht lediglich in Krankenhäusern eingeführt werden. Als gute Vorgehensweise böte sich eine befristete Zulassung an, wie es in anderen Ländern schon praktiziert wird. Nach beispielsweise drei Jahren ließe sich der Nutzen der Innovation retrospektiv anhand der gesammelten Daten überprüfen und endgültig über die Zulassung entscheiden.

Attraktivität steigern

Die Zukunft der Labormedizin hängt ganz wesentlich davon ab, ob es gelingt, kompetente Nachwuchskräfte für das Fach zu gewinnen. Hierin liegt eine große Herausforderung: Heute werden pro Jahr nur etwa 20 Mediziner zum Facharzt für Labormedizin weitergebildet. In der öffentlichen Wahrnehmung ist die Labor-



Prof. Dr. med. Rudolf Tauber,
Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin
und Pathobiochemie Charité;
Wissenschaftlicher Leiter der Labor Berlin
Charité Vivantes GmbH



Helmut Laschet,
Stv. Chefredakteur der Ärztezeitung,
Neu Isenburg



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus van Ackern,
Dekan der Medizinischen Fakultät,
Universitätsmedizin Mannheim



Prof. Dr. med. Karl J. Lackner,
Direktor des Instituts für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin,
Universitätsklinikum Mainz;
Präsident der DGKL



Dr. med. Michael Müller,
Leiter Medizinisches Labor Oldenburg,
MVZ Dr. Müller & Kollegen



Dr. med. Dr. rer. nat. Dieter Münstermann,
Labor Krone, Überörtliche Gemeinschaftspraxis
Bad Salzungen-Herford



Dr. med. Dr. rer. nat. Helmut Wagner,
Vorstandsvorsitzender der amedes Holding AG,
Göttingen



Prof. Dr. Jonas Schreyögg,
Leiter des Lehrstuhls „Management im
Gesundheitswesen“,
Universität Hamburg



Harald Borrmann,
Leiter Vertrieb Labordiagnostik,
Roche Diagnostics Deutschland GmbH,
Mannheim

medizin bei weitem nicht so präsent wie andere medizinische Disziplinen. Studenten stuften die Attraktivität des Faches oft als gering ein und entscheiden sich für andere Spezialisierungen. Der Labor-mezizin muss daher ein Imagewechsel gelingen, indem sie ihre Attraktivität beschreibt, ihre Kompetenzen vorantreibt und sich aktiv mit interessanten Angeboten um Nachwuchs kümmert. Ein wichtiges Attraktivitätsmerkmal für die Berufswahl ist die Familienfreundlichkeit – insbesondere nach wie vor für Frauen, die heute etwa 60 % der medizinischen Studentenschaft ausmachen. Kreative Konzepte für die Vereinbarkeit von Beruf und Familie, wie z.B. unternehmens-eigene Kitas sind erfolgsversprechende Voraussetzungen, um im Wettbewerb um guten und engagierten Nachwuchs bestehen zu können.

„Die Zukunft des Faches hängt am Dialog“, fasste Prof. Tauber das Ergebnis der Podiumsdiskussion zusammen. Diesen Dialog gilt es zu führen – mit der Politik, anderen Fachbereichen, Kolleginnen und Kollegen in der klinischen Praxis und mit Nachwuchskräften.



Henning von Eicke
Leiter
Marketing Labordiagnostik
(06 21) 7 59 20 47
henning.von_eicke
@roche.com

Plädoyer für die Risiko-adaptierte Prävention des Zervixkarzinoms

Dr. Alexander Luyten und Prof. Dr. Karl Ulrich Petry, Klinikum der Stadt Wolfsburg



Sechs randomisiert kontrollierte Studien mit mehr als einer Viertelmillion Teilnehmerinnen und Verlaufsbeobachtungen von bis zu acht Jahren bestätigen, dass mit der HPV-Testung eine bessere Erfassung von Vorstufen des Zervixkarzinoms gelingt als durch die bisherige zytologische Vorsorge. Die WHO und die International Agency For Research On Cancer (IARC) stufen angesichts der hohen Evidenz das HPV-Screening als mindestens so gut (...“at least as good”) ein wie das bisherige zytologische Screening. Auch die EU sieht in ihren aktuellen Empfehlungen eine Überlegenheit des HPV-Tests als primäre Methode für Frauen ab 30 Jahren und einem Vorsorgeintervall von > 1 Jahr. Die höhere medizinische Qualität eines HPV-Screenings ist also unbestritten. Vor der Umsetzung in die tägliche Praxis muss jedoch geklärt sein, ob ein solches Vorsorgekonzept in allen europäischen Gesundheitssystemen kosteneffizient wäre und wie es von der Zielgruppe angenommen würde. Das erste europäische Pilotprojekt dazu startete im Februar 2006 in Wolfsburg. Aussagekräftige und sehr positive Erfahrungen liegen jetzt vor.

Die Studienergebnisse zum HPV-Screening im Rahmen der Vorsorge für Zervixkarzinome sind eindeutig: In einer Metaanalyse ergab sich für die erste Untersuchung eine um 50 % gesteigerte Detektionsrate von Krebsvorstufen und Krebs. Bei der zweiten Vorsorgerunde fünf Jahre später zeigten sich bei den zuvor mittels HPV-Test untersuchten Frauen nur halb so viele Präkanzerosen (CIN3: Cervical Intraepithelial Neoplasia, Stadium 3) wie im zytologischen Vergleichsarm.¹⁾ Dies

lässt sich nur dadurch erklären, dass der HPV-Test fast alle vorliegenden Neoplasien entdeckt und fünf Jahre später nur die in diesem Zeitraum neu entstandenen Vorstufen gefunden werden. Dies führte in einer Studie bereits zu einer signifikanten Senkung der Neuerkrankungen an Zervixkarzinom im HPV-Arm verglichen mit dem konventionellen Vorgehen.²⁾

Das Wolfsburger Pilotprojekt

Das Projekt sollte klären, wie sich ein auf den Studienerkenntnissen basierendes HPV-Screening in die Vorsorgepraxis integrieren lässt. Grundlage ist ein Vertrag der Deutschen BKK mit allen niedergelassenen Gynäkologen der Stadt Wolfsburg, vielen Praxen in der Umgebung und dem dortigen Klinikum. Zur Zielgruppe gehören weibliche Versicherte der Deutschen BKK, die älter sind als 30 Jahre und noch ihre Gebärmutter besitzen. Die selektierten Frauen wurden/werden entweder von ihrem Gynäkologen angesprochen oder zentral angeschrieben. Es besteht die Möglichkeit, dem modifizierten Vorsorgekonzept entweder schriftlich zuzustimmen oder sich für die Beibehaltung des alten Konzepts mit jährlichen Abstrichen zu entscheiden.

dokumentiert und zur Kontrolle und Steuerung der vereinbarten Patientenzugänge in einer Datenbank des Klinikums zentral gespeichert.

Die Ergebnisse

Innerhalb von vier Jahren nahmen 18 393 Frauen am Pilotprojekt teil, das sind in etwa 90 % der selektierten Zielgruppe im Gebiet der Stadt Wolfsburg. Eine genauere Angabe ist wegen diverser Unsicherheits- und Fluktuationsfaktoren nicht möglich. Auf jeden Fall aber ist die Teilnahmequote sehr hoch und übertrifft die in organisierten Vorsorgeprogrammen vorgegebene Zielgröße von 85 %. Erfolgsfaktoren waren die verbesserte Patientenaufklärung durch die betreuenden Gynäkologen und das schriftliche Nachhalten bei allen weiblichen BKK-Mitgliedern, die sich nach zwei Jahren noch nicht eingeschrieben hatten.

Für die Beibehaltung der Standardvorsorge mit jährlichen zytologischen Abstrichen entschied sich im Durchschnitt nicht einmal 1 % der Zielgruppe. Die von einigen befürchtete „Massenpanik“ durch positive HPV-Befunde blieb aus, eine extra eingerichtete Telefon-Hotline

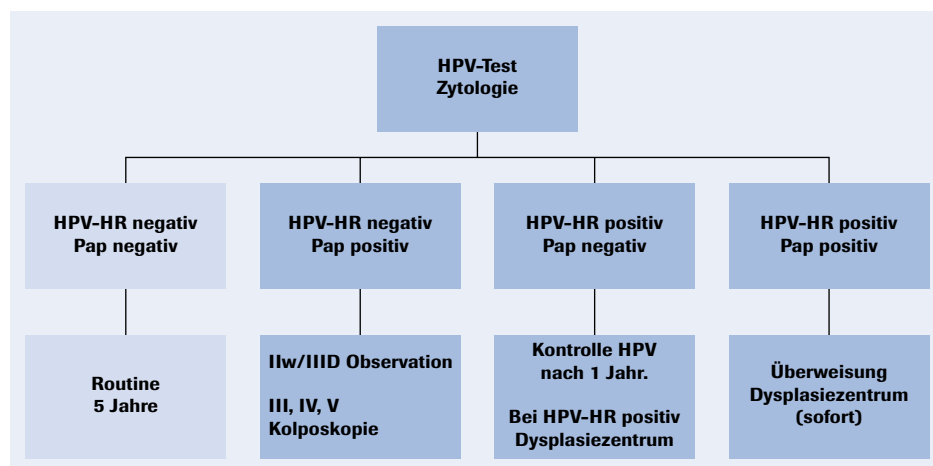


Abb. 1: Vorgehensweise beim Wolfsburger Pilotprojekt in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Screeningtests HPV und Zytologie (HPV – HR=Hochrisikotypen 16/18)

Die weitere Vorgehensweise ist abhängig von den Vorsorgebefunden und zwischen den teilnehmenden Ärzten und dem Klinikum klar geregelt (Abb. 1). Daten und Befunde werden in einem Fragebogen

zur Beruhigung besorgter Teilnehmerinnen erwies sich als überflüssig. Dieses Ergebnis entspricht den Beobachtungen einer englischen Studie zur Wertigkeit des HPV-Tests in der primären Vorsorge.³⁾

Ergebnisse der Screeningtests:

- 93,1 % der Teilnehmerinnen waren HPV-negativ und hatten eine unauffällige Zytologie
- Bei 0,9 % lag ein positiver HPV-Test in Kombination mit einer auffälligen Zytologie vor
- 1,2 % aller Teilnehmerinnen waren HPV-negativ bei auffälliger Zytologie
- Bei 4,8 % zeigte sich ein positiver HPV-Test während die Zytologie unauffällig blieb

Die vorgegebenen Patientenzugänge wurden in hohem Maße eingehalten:

- 91 % der Teilnehmerinnen mit positivem HPV-Test und auffälliger Zytologie wurden sofort in die Dysplasiesprechstunde überwiesen.
- Bei Frauen mit auffälligen Zytologien aber negativen HPV-Tests erfolgte die nachgelagerte kolposkopische Abklärung in 82 %, bei Teilnehmerinnen mit persistierenden HPV-Befunden und unauffälligen PAP-Abstrichen in fast 79 % der Fälle.

Für diese im Vergleich mit anderen Studien sehr gute Quote dürfte die zentrale Datenerfassung und Qualitätskontrolle im Klinikum verantwortlich gewesen sein. Die teilnehmenden Praxen wurden über alle Patientinnen informiert, die das Ablaufschema nicht eingehalten hatten. Diese Frauen erhielten einen Aufklärungsbrief über den Sinn der geplanten Untersuchung.

Kolposkopische Ergebnisse (Abb. 2):

- Innerhalb der vier Jahre wurde bei 142 Frauen eine CIN3 (n=124) bzw. ein Zervixkarzinom (n=18) diagnostiziert. Mit einer Ausnahme waren alle diese Fälle HPV-positiv.
- Dagegen wiesen exakt 50 % dieser Patientinnen unauffällige zytologische Befunde der Klassen Pap I/II auf. Die Überweisung erfolgte erst bei auffälligen Kontrollabstrichen nach 6 oder 12 Monaten (n=35) oder aufgrund des persistierenden HPV-Nachweises.
- Lediglich bei 17 der 142 Frauen mit CIN3 bzw. Zervixkarzinom ergab sich aus dem zytologischen Abstrich ein eindeutiger Verdacht (PAP IV/V). 54 weitere Frauen dagegen zeigten unklare Zytologien (PAP IIw/III/IIID), die herkömmlicherweise erst bei per-

sistierendem PAP III/IIID die kolposkopische Abklärung induzieren. Somit führte bei insgesamt 124 Erkrankten die Teilnahme am Projekt zu einer früheren Diagnosestellung und damit potenziell auch zu einer besseren Prävention von Karzinomen.

- 12 von 124 CIN3 waren Vorstufen des Adenokarzinoms bei unauffälligen bzw. unklaren Zytologien. Dies bestätigt die epidemiologische Erfahrung, dass diese Unterform des Gebärmutterhalskrebses durch die bisherige Vorsorge nicht oder zumindest nicht nennenswert verhindert wird. Es ist anzunehmen, dass gerade in dieser Gruppe etlichen Frauen durch die HPV-Testung ein Krebsleiden erspart worden ist.
- 11 der 18 Fälle von invasiven Karzinomen sind Versager der zytologischen Vorsorge, da diese Frauen – im Gegensatz zu den anderen sieben – auch vor der Einschreibung in das Wolfsburger Projekt regelmäßig an der Routinevorsorge teilgenommen hatten. 6 dieser 11 Karzinome wurden bei Frauen mit wiederholt unauffälliger Zytologie nur aufgrund des positiven HPV-Tests diagnostiziert.

Kosten im Gesundheitssystem konnte damit widerlegt werden.

Bemerkenswert ist auch die höhere Teilnahme an der jährlichen gynäkologischen Routineuntersuchung im Pilotprojekt. Während 82 % der Versicherten der Deutschen BKK, die im Jahr 2006 in das Projekt eingeschlossen wurden, bis Ende 2008 mindestens einmal zu einer Routineuntersuchung in die gleiche Praxis zurückkehrten, war dies bei Versicherten anderer Kassen nur bei knapp 60 % der Fall. Die Befürchtung von Gynäkologen, das HPV-Screening mit längeren Intervallzeiten könnte das Interesse an der jährlichen Routineuntersuchung reduzieren, ist ebenfalls widerlegt. Vermutlich impliziert die gute Aufklärung von Arzt und Patientin eine Sensibilisierung für die Krebsvorsorge.

Optimierungsansätze

Das Risiko für CIN3 bei Frauen mit *negativem* HPV-Test ist auch bei auffälligem zytologischem Abstrich so gering (bisher kein Fall einer CIN3 oder eines Ca bei diesen 1,2 % der Fälle = 209 Frauen), dass die bisherigen halbjährlichen Kontrollintervalle verlängert werden sollten.

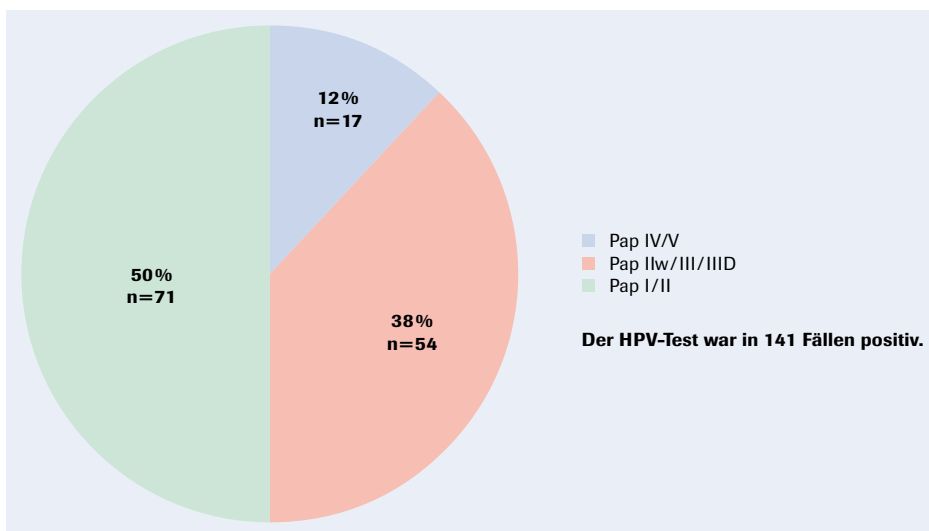


Abb. 2: Zytologie-Befunde bei 142 Frauen mit CIN3 oder Zervixkarzinom im Vergleich zum HPV-Test. Die HPV-Testung führte zur Detektion von CIN3+ bei zytologisch unauffälligen Frauen (Pap I/II) und zu einer früheren Diagnosestellung bei Frauen mit Pap IIw oder Pap III/IIID.

Widerlegte Befürchtungen

Auf Basis des Wolfsburger Konzeptes erhielten lediglich 2,9 % aller Teilnehmerinnen eine Überweisung zur Koloskopie. Die oft befürchtete „Übertherapie“ unter HPV-Screening mit Nachteilen sowohl für die Frauen als auch für die

Das Vorgehen bei diskrepanten Befunden (HPV-positiv, Zytologie unauffällig) muss und kann verbessert werden. Zu Projektbeginn hatten wir angenommen, dass bei *initial positivem* HPV-Test und unauffälligem PAP die zytologische Kontrolluntersuchung die Mehrzahl der

CIN3+ Fälle nach 6 Monaten erkennen würde und dass die Spontanheilungsrate bei HPV-Infekten ca. 60 % beträgt. Infolge dessen müssten nach einem Jahr nur noch wenige Patientinnen zur Abklärung in die Dysplasiesprechstunde überwiesen werden. Tatsächlich aber wurden mehr als die Hälfte aller CIN3+ Fälle durch die Kontrollzytologie nicht detektiert! Dies führte zu einer Diagnoseverschleppung von über 12 Monaten bei drei Patientinnen mit invasiven Karzinomen. Außerdem lag die Spontanheilungsrate nach initial positiver HPV-Testung nur bei 42 %. Dadurch wurden etliche Frauen zur weiteren Abklärung überwiesen, bei denen lediglich eine Infektion ohne Zellveränderungen vorlag.

Benötigt werden daher zusätzliche Testmethoden, die das tatsächliche Risiko eines positiven HPV-Ergebnisses spezifischer beschreiben können. Wir sehen dafür zwei Ansatzpunkte:

- *p 16 und Ki-67 Immunzytochemie:* Begleitende wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass mit dieser Methode eine frühzeitige Identifizierung der tatsächlich Kranken mit sehr guter Sensitivität (> 90 %) und Spezifität möglich ist.
- *HPV-Genotypisierung:* Das Langzeitrisiko für die Erkrankung von CIN3 ist bei Nachweis der HPV-Typen 16 und 18 deutlich erhöht. Im Wolfsburger Projekt waren 42 % aller HPV 16/18-positiven Frauen an CIN3 oder Karzinomen erkrankt oder entwickelten neue CIN3 im Verlauf der ersten 5 Jahre. Aus einer dänischen Studie ist bekannt,⁴⁾ dass innerhalb von 12 Jahren mehr als 70 % aller HPV-16 positiven Frauen über 30 Jahren an CIN3 oder einem Zervixkarzinom erkrankten.

Fazit und Ausblick

Nach fünf Jahren ergibt sich eine sehr positive Bilanz des Pilotprojekts.

- Die Zielgruppe hat das Angebot bereitwillig und diszipliniert angenommen.
- (Fast) alle Zervixkarzinome und CIN3 sind HPV-positiv. Bisher 124 Frauen profitierten durch ihre Teilnahme am Projekt unmittelbar von der HPV-Testung. Ihr CIN3 bzw. Karzinom wurde deutlich früher diagnostiziert.

- Die eingeschränkte Tauglichkeit der Zytologie im Rahmen der Krebsvorsorge auf Zervixkarzinom hat sich bestätigt.
- Ein negativer HPV-Test schließt ein Karzinomrisiko für die nächsten 7 Jahre aus.
- Die Befürchtungen, dass ein HPV-Screening „übertherapierte“ Patienten und damit verbundene Kosten fördert bzw. das Interesse an jährlichen Routineuntersuchungen mindert, haben sich nicht bestätigt.

Es ist bereits jetzt absehbar, dass in den kommenden Jahren der wichtigste Risikofaktor für die Erkrankung am Zervixkarzinom in Wolfsburg die Nichtteilnahme am Pilotprojekt sein wird! Im Februar 2011 einigten wir uns mit der Deutschen BKK auf eine Verlängerung des Projektes bis 2016. Resultierend aus den Erfahrungen der ersten Phase ist jetzt auch die Immunzytochemie Teil der Patientenpfade, um das Problem der Diagnoseverschleppung bei CIN3/CA-Patientinnen mit persistierend positiven HPV-Befunden und durchgehend unauffälliger Zytologie zu reduzieren. Zudem prüfen wir, inwieweit auch die HPV-Genotypisierung für die Typen 16 & 18 in die Fortführung des Projekts integriert werden kann.

Literatur:

- 1) Arbyn M et al: Lancet Oncol (2009); 10(10), 935-936
- 2) Ronco G et al: Lancet Oncol (2010); 11, 249-257
- 3) Kitchener HC et al: Lancet Oncol (2009), 10(7), 672-682
- 4) Kjaer SK et al: J Natl Cancer Inst. (2010); 102, 1478-1488



Prof. Dr.
Karl Ulrich Petry



Dr. Alexander Luyten

Prof. Dr. Karl Ulrich Petry
Leitender Arzt der Frauenklinik und
Dr. Alexander Luyten
Leiter der Dysplasiesprechstunde Frauenklinik

Klinikum der Stadt Wolfsburg
Sauerbruchstraße 7
38440 Wolfsburg
(0 53 61) 8012 70
gyn@klinikum.wolfsburg.de



Infektionsschutz- änderungsgesetz

Ziel ist, die Hygienestandards in Krankenhäusern zu verbessern. Das Gesetz tritt Mitte Juli 2011 in Kraft und umfasst folgende Eckpunkte:

- Der *Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)* entwickelt Indikatoren, die Aussagen über die Hygienequalität in Kliniken zulassen.
- Einweisende Ärzte, Kassen und Patienten können sich so zukünftig ein konkretes Bild von der Hygienesituation in der jeweiligen Klinik machen.
- Risikopatienten, z.B. geschwächte Personen, werden vor einem Klinikaufenthalt auf MRSA getestet, damit die Keime nicht in die Klinik eingeschleppt werden.
- Vertragsärzte bekommen das Screening und die MRSA-Eliminierung gesondert vergütet. Im EBM gilt dafür ab 2012 eine neue Gebührenposition. *KBV und Kassen* werden mit Fristsetzung 31. Oktober 2011 zum Abschluss einer Vergütungsvereinbarung verpflichtet.
- Alle *Bundesländer* sind aufgefordert, schärfere Regeln zur Klinikhygiene zu erlassen. Bisher haben nur sieben Länder solche Verordnungen. Zu achten ist außerdem auf die ausreichende personelle Ausstattung mit Hygienefachkräften und Krankenhaushygienikern.
- Eine im Robert-Koch-Institut angesiedelte Kommission definiert Standards für die Diagnostik, die dann verbindlich eingehalten werden müssen.

Versorgungsgesetz

Es handelt sich um eine Reform der medizinischen Versorgung in Deutschland. Nach dem Zeitplan der Koalition soll das Gesetz am 1. Januar 2012 in Kraft treten. Das Positionspapier beinhaltet folgende Planungen:

- Die ärztliche Versorgung soll überall in Deutschland sichergestellt sein. Für Vertragsärzte in unterversorgten Gebieten entfällt die Mengensteuerung. Vorgesehen ist die stärkere Einbeziehung der stationären Angebote in die Bedarfsplanung.
- Der Zugang zum Medizinstudium wird erleichtert. Diverse Anreizsysteme sollen eine spätere Niederlassung in strukturalarmen Regionen fördern.
- Die Verzahnung von ambulanter und stationärer Versorgung wird weiterentwickelt.
- Die Gründungsberechtigung von Medizinischen Versorgungszentren beschränkt sich zukünftig auf Vertragsärzte und Krankenhäuser. Zulässige Rechtsformen sind Personengesellschaften und GmbH. Ein Bestandsschutz für bestehende Einrichtungen ist vorgesehen.
- Der *G-BA* erhält die Möglichkeit, innovative Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zeitlich begrenzt zuzulassen. Im Gegenzug müssen die Hersteller die Kosten für die wissenschaftliche Evaluierung tragen. Auf diese Weise können neue Technologien und Parameter erprobt werden, deren Nutzen noch nicht mit hinreichender Evidenz belegt ist.
- Die strukturellen Veränderungen beinhalten keine Leistungsbeschränkungen und keine Leistungskürzungen.



Dr. Frank Deickert
Leiter Health Care Affairs
(06 21) 7 59 31 39
frank.deickert@roche.com

Neuigkeiten und Erfahrungsaustausch für den Laboralltag

Welche Vorteile bietet der neue Tumormarker HE4? Wie kann ich moderne elektronische Tools nutzen, um mich zielgerichtet und noch aktueller über Neuerungen bei Reagenzien zu informieren? Was kann ich selbst dazu beitragen, dass mein Analysensystem Tag für Tag präzise und zuverlässig die Proben abarbeitet? Das waren einige der vielen Fragen, die bei den diesjährigen System-Anwender-treffen von Roche Diagnostics beantwortet wurden. Viele hatten sich angemeldet: Insgesamt 450 Anwender diagnostischer Systeme aus ganz Deutschland trafen sich auf sieben regionalen Veranstaltungen.



Das Tagungskonzept berücksichtigte durch parallele Workshops die unterschiedlichen Interessen der Kunden an den einzelnen Roche Analysensystemen. Zusätzlich wurde Wert gelegt auf eine gute Mischung aus Produktneuigkeiten und auf die Möglichkeit zum Erfahrungsaustausch der Teilnehmer untereinander, sowie mit den Spezialisten von Roche. Für die Planung der Anwendertreffen arbeiten Produktmanagement, Medizinisches Marketing, Kundenservice Center und der Service Außendienst von Roche eng zusammen. Das lohnt sich für die Teilnehmer: „Die angekündigten Neuigkeiten seitens Roche und der Austausch mit den Kolleginnen und Kollegen aus anderen Labors waren für mich so wichtig, dass ich hierfür extra meinen Urlaub unterbrochen habe“, äußerte sich eine Laborleiterin zu Beginn einer Veranstaltung.

Kurze Referate vermittelten den Teilnehmern eine Vorschau, welche neuen und weiterentwickelten Methoden für die Roche Diagnostics Systemplattformen

vor der Einführung stehen, für welche diagnostischen Fragestellungen diese Parameter einzusetzen sind und welche Performance sie bieten. Es ging um die Neueinführungen der immundiagnostischen Assays

- Cytomegalie-Virus (CMV) Avidität
- Herpes simplex (HSV) IgG,
- humanes Wachstumshormon (hGH)
- HE 4 (Humanes Epididymales Protein 4)

sowie um weiterentwickelte Tests

- für Hepatitis B Antigen
- und für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)

Ausführlichere Präsentationen zeigten aktuelle Erkenntnisse zu den Einsatzgebieten der Parameter HbA1c, Vitamin D und der kardiologischen Biomarker NT-proBNP und GDF-15.

Alle vorgestellten Parameter unterstreichen die medizinische Wertigkeit der Labordiagnostik, verhelfen sie doch dem Patienten zu einer früheren oder präziseren Diagnose und dem Kliniker bei der Festlegung der am besten geeigneten Therapie.

In parallelen Workshops diskutierten Anwender und Roche Mitarbeiter im kleinen Kreis aktuelle anwendungsorientierte Fragen fokussiert auf jeweils eine Systemplattform: **cobas®** modular analyzer series, COBAS INTEGRA® und Gerinnungsanalyzer. Die Teilnehmer nutzten intensiv die Gelegenheit, mit Kolleginnen und Kollegen aus anderen Labors Erfahrungen auszutauschen, um anschließend geeignete Ideen für die eigene Praxis nutzen zu können. Auf großes Interesse stieß vor allem auch der enorme praktische Erfahrungsschatz des Roche Service aus den täglichen Kundenanfragen. Die Service Mitarbeiter vermittelten Anwendungstipps, Hilfen für das Reagenzhandling, Ratschläge zur Gerätepflege und Störungsbeseitigung sowie den Nutzen elektronischer Services von Roche, wie **cobas link**, Remote Service und e-LabDoc. Die Workshop-Themen stießen auf durchweg positive Resonanz. „Allein schon für die Information, welche

Testinformationen ich mir jetzt aus dem Internet über e-LabDoc beschaffen kann, hat es sich gelohnt, heute gekommen zu sein“, lautete das Resümee einer Anwenderin.

Diese Diskussionsrunden mit ihrem engen Bezug zur Praxis und der Besprechung von Detailfragen sind lehrreich, auch für Roche. Sie sind ein weiterer Fundus für Anregungen, die intern Entwicklungen anstoßen können und für neue Ratschläge, von denen andere Kunden profitieren.

Abgerundet wurde das Programm mit der Demonstration des neu eingeführten **cobas b** 123 Blutgasanalyzers. In den Pausen konnten sich die Teilnehmer von der Leistungsfähigkeit und Bedienerfreundlichkeit der neuesten Entwicklung bei Point of Care-Systemen überzeugen.

Die Teilnehmerzahlen bei den Roche System-Anwendertreffen 2011 sind im Vergleich zum vergangenen Jahr weiter gestiegen. Die Rückmeldungen am Ende der sieben Veranstaltungen waren sehr positiv. „Wir kommen auf jeden Fall im nächsten Jahr wieder“ war ein häufiges Kundenfazit. Und das Fazit von Roche lautet: Diese Resonanz ist für uns Ansporn und Verpflichtung zugleich, auch zukünftig attraktive Anwendertreffen anzubieten. Anwendertreffen sind „Diagnostik im Dialog“ im besten Sinn, mit großem Nutzen für die Partnerschaft zwischen Roche und seinen Kunden. Die Termine und Orte für 2012 werden frühzeitig bekannt gegeben.



Carsten Graf
Regionaler Serviceleiter
(01 73) 5 86 11 21
carsten.graf@roche.com

Berlin – München – Düsseldorf



Berlin – München – Düsseldorf – kein Slogan aus der Werbung, sondern die Ziele von Point of Care-Verantwortlichen aus deutschen Kliniken. Roche hatte im Mai und Juni 2011 zu zweitägigen Anwender-treffen für die POCT-Vernetzungssoftware cobas IT 1000 in diese drei Metropolen eingeladen. 179 Interessierte sind gekommen, um sich die neuesten Entwicklungen in der Software anzuschauen, zu diskutieren und in Best Practice Workshops Erfahrungen auszutauschen. In Deutschland gibt es mehr als 220 Installationen von cobas IT 1000 mit 330 angeschlossenen Kliniken.

Einen Schwerpunkt bildete der Umgang mit den Anforderungen aus der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) und die mögliche Unterstützung durch die **cobas IT 1000** Software. Etliche neue Funktionalitäten stehen in der aktuellen Version zur Verfügung. Diese sind aus Anregungen des Anwenderkreises nach Einführung der neuen RiliBÄK hervorgegangen und wurden vorab während zwei Workshops im Herbst 2010 konkretisiert. Die neuen Funktionen vereinfachen und erleichtern die tägliche Arbeit mit **cobas IT 1000**. Sie lassen den POCT-Verantwortlichen mehr Flexibilität und stärken deren Position im Bereich der dezentralen Diagnostik. Wie dieses Mehr an Verantwortung umgesetzt werden kann und wie es zu Verbesserungen in den Prozessen führt, war Gegenstand der Diskussionen.

Ein jetzt technisch umgesetzter Wunsch aus der Praxis z.B. ist, dass Patientenergebnisse nach fehlerhaften Kontrollwerten an Blutgasgeräten auf Anfrage an das LIS durchgeleitet werden können. „Debatten“ mit den Stationen könnten sich dadurch reduzieren. Diese Werte

sind analog zum Ausdruck des Blutgas-systems deutlich mit einem Fehlerflag gekennzeichnet. Der Umgang mit solchen fehlerbehafteten Ergebnissen und die Festlegung von Verantwortlichkeiten für deren Validierung wurden sehr kontrovers diskutiert. Vom Standpunkt „Parameter mit fehlerhafter Kontrollmessung werden immer gesperrt“ bis zur Meinung „der Intensivmediziner trägt die Verantwortung, wenn er trotz fehlerhafter Kontrolle Patientenmessungen erlaubt“ reichte das Spektrum der Aussagen. Das Fazit des Meinungsaustausches war, dass mehr technische Flexibilität häufig eine noch konkretere Festlegung von Prozessen und Verantwortlichkeiten benötigt, um den Anforderungen der jeweiligen Überwachungsbehörden gerecht zu werden. Übereinstimmung herrschte darüber, dass der krankenhausspezifische Umgang mit der Qualitätssicherung in der dezentralen Diagnostik ausreichend im Qualitätsmanagementhandbuch beschrieben und begründet sein sollte, um externen Kontrollen keinen Anlass zur Kritik zu bieten.

Ein interessantes Detail war der Umgang mit sogenannten STAT-Testen (STAT= Short Turn Around Time, Notfallteste) bei den vernetzbaren Blutzuckermessgeräten Accu-Chek® Inform. In **cobas IT 1000** wird unter anderem anwenderindividuell festgelegt, wie viele STAT-Teste nach Sperrung eines Messgerätes wegen Verletzung der Kontrollregeln noch möglich sein sollen. Im Forum variierten die Einstellungen von 5 bis zu 0 zugelassenen STAT-Testen. Gerade der Bericht einer Klinik, die keine STAT-Teste zulässt und die dennoch Akzeptanz hierfür beim Pflegepersonal erreichte, veranlasste viele zum Nachdenken über die eigenen Geräteeinstellungen.

Workshops mit Fragestellungen zur Prozessorganisation im Bereich POCT gestalteten Anwender mit Best Practice-Beispielen selbst. Eine pfiffige Idee zum Umgang mit dem Service für Accu-Chek® Inform sorgte z.B. dafür, dass der Referent mit einer Sammlung von Mail-Adressen nach Hause fuhr, weil sein Dokumentationsformular großen Anklang fand.

„Gesprächinseln“ ermöglichten den Teilnehmern die individuelle Klärung von Fragen durch die IT-Experten von Roche, ggf. auch über den direkten Einstieg in die **cobas IT 1000** Software. Ergänzend gab es einen Blick auf zukünftige Entwicklungen und eine Vorstellung von Funktionalitäten, die in naher Zukunft Bestandteil von **cobas IT 1000** sein werden. Dazu gehören

- die Einführung einer neuen Technologieplattform für eine bessere Performance
- die Verfeinerung des Benutzermanagements hinsichtlich einer umfangreichen Schulungs- und Trainingsplanung, inklusive theoretischer und praktischer Bestandteile
- eine neuartige Möglichkeit, mit *einer* Messung – also mit nur minimalem Aufwand – an einem Accu-Chek® Inform II eine praktische Prüfung abzulegen. Neben dem theoretischen Training mit der E-Learning Plattform **cobas® academy** komplettiert dies das Schulungs- und Trainingskonzept für POCT-Systeme.



Steffen Bonkaß
Produktmanager Hospital
Point of Care
(06 21) 7 59 97 27
steffen.bonkass@roche.com

Juli – November 2011

Kundenveranstaltungen von Roche Diagnostics	Datum	Ort
Laborforum 2011	15. Sept.	Hamburg
	28. Sept.	Berlin
	20. Okt.	Stuttgart
	26. – 27. Okt.	München
	8. Nov.	Frankfurt
	10. – 11. Nov.	Jena
	24. Nov.	Dortmund
Anwendertreffen cobas IT 5000	20. – 21. Sept.	Mannheim
Intensivkurs Hämostaseologie	22. – 23. Sept.	Mannheim
	27. – 28. Okt.	Mannheim
Internationales Roche Infectious Disease Symposium	29. – 30. Sept.	Berlin
Intensivkurs Infektiologie	13. – 14. Okt.	Mannheim
17 th PCR Symposium	17. Nov.	Basel



Ute Reimann
Marketing Labordiagnostik
(06 21) 7 59 40 78
ute.reimann@roche.com

Veranstaltungen verschiedener Organisationen	Datum	Ort
Gesellschaft für Laborberatung GmbH (DELAB): Fachtagung für Laborärzte (www.delab-net.de)	9. – 10. Sept.	Mainz
	25. – 26. Nov.	Mainz
Biersdorfer Krankenhausgespräche (www.biersdorfer-krankenhausgespraeche.de)	14. – 16. Sept.	Biersdorf am See
Herbsttagung des Berufsverbandes Deutscher Laborärzte e.V. (www.bdlev.de)	15. – 17. Sept.	Berlin
Laborleitertreffen Nordrhein-Westfalen	11. – 12. Nov.	Bochum

Unseren ausführlichen Kongresskalender 2011 finden Sie unter: www.roche.de/diagnostics/labor/kalender_kongresse.htm

Ausgewählte Kongresse & Messen	Datum	Ort	Roche Ausstellungsstand	Roche Satellitensymposium
39. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie	31. Aug. – 3. Sept.	München	•	„Give me Five: 5 Jahre B-Zell-Therapie“, 1. Sept., 12:30 – 14:00 Uhr
6. Internationaler Kongress der Deutschen Sepsis-Gesellschaft	7. – 10. Sept.	Weimar	•	
63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie	15. – 17. Sept.	Hamburg	•	
27 th International Papilloma Virus Conference	17. – 22. Sept.	Berlin	•	21. Sept., 12:00 – 14:00 Uhr
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie	21. – 24. Sept.	Tübingen	•	
Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft akkreditierter Labore	23. – 24. Sept.	Rostock		
34. Morphologie-Histologie-Tage	23. – 24. Sept.	Kassel	•	
63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie	25. – 28. Sept.	Essen	•	
44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie	27. – 30. Sept.	Hannover	•	
20. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft	6. – 8. Okt.	Regensburg	•	
Kirchheim Forum Wiesbaden	21. – 22. Okt.	Wiesbaden	•	

HERAUSGEBER:

Roche Diagnostics Deutschland GmbH,
Harald Borrmann, Leiter Vertrieb Labordiagnostik

CHEFREDAKTION:

Ute Reimann und Henning von Eicke, Marketing Professionelle Labordiagnostik
„Diagnostik im Dialog“ können Sie jederzeit über eine kurze Mitteilung per E-Mail abbestellen. Es fallen selbstverständlich keine weiteren als die für Sie üblichen Online-Gebühren an. Nutzen Sie dafür, ebenso wie für mögliche Rückfragen, gerne

folgende Newsletter-E-Mail-Adresse: mannheim.diagnostics-im-dialog@roche.com

Die dargestellten Informationen geben die subjektive Einschätzung der Autoren wieder. Die Roche Diagnostics Deutschland GmbH übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit der im Newsletter dargestellten Informationen. Die Weitergabe der Daten in jedweder Form bedarf der schriftlichen Zustimmung der Roche Diagnostics Deutschland GmbH.

© 2011 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

ACCU-CHEK INFORM, AMPLIPREP, COBAS, COBAS B, COBAS C, COBAS E, COBAS IT, COBAS S, COBAS Z, TAQMAN, TAQSCREEN, ELECSYS, GS JUNIOR, INTEGRA, LIGHTCYCLER, MODULAR, REFLOTION UND VENTANA sind Marken von Roche. Andere Marken sind Marken der jeweiligen Eigentümer.

Die Roche Tage 2011 setzten neue Maßstäbe

- 789 Teilnehmer – 25 % mehr als 2010
- Erweitertes Angebot: 7 wissenschaftliche Veranstaltungen
- 65 hochkarätige Referenten aus Klinik, Labor und Forschung
- Insgesamt 45 Fortbildungspunkte für Ärzte und 43 für MTA Berufe
- Über 800 m² Ausstellungsfläche für das gesamte Systemportfolio von Roche
- 11 verschiedene Werksführungen – noch mehr Transparenz für Interessierte

Die Schirmherren



Prof. Dr. Carl-Erik Dempfle,
Universitätsmedizin Mannheim



Prof. Dr. Rudolf Tauber,
Universitätsmedizin Berlin, Charité



Prof. Dr. Dr. h.c. Herbert Pfister,
Universitätsklinikum Köln



**Notieren Sie sich schon jetzt
den Termin der 5. Roche Tage:**
KW 24 (11. – 16. Juni) 2012

Ihr Gastgeber
Jürgen Redmann freut sich auf Sie.



Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
www.roche.de